Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research

Online ISSN 2317-4404

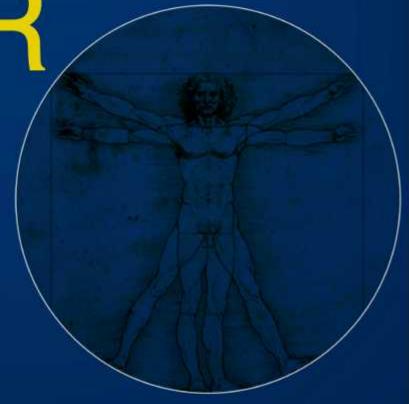
BJSCR

13(1)

Dezembro 2015 - Fevereiro 2016

December 2015 - February 2016

2015







Ficha Técnica

Technical specification

Título / Title: Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research

Título abreviado/ Short title: Braz. J. Surg. Clin. Res.

Sigla/Acronym: BJSCR

Editora / *Publisher:* Master Editora **Periodicidade** / *Periodicity:* Trimestral / Quarterly

Indexação / Indexed: Latindex, Google Acadêmico, Bibliomed, DRJI, Periódicos CAPES e

EBSCO host.

Início / Start: Dezembro, 2012/ Decembrer, 2012

Editor-Chefe / Editor-in-Chief: Prof. Dr. Mário dos Anjos Neto Filho [MS; Dr]

Conselho Editorial / Editorial Board

Prof. Dr. Antonio Marcos dos Anjos Neto: Instituto do Rim de Maringá – Maringá – PR – Brasil

Prof. Dr. Luciano Tavares Ângelo Cintra: UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

Prof. Dr. Luiz Fernando Lolli: **UEM e UNINGÁ** – Maringá – PR – Brasil

Prof.Dr. Paulo Rodrigo Stival Bittencourt: UFTPR – Medianeira – PR – Brasil

Prof. Dr. Jefferson José de Carvalho Marion: UFMS - MS - Brasil

Prof. Dr. Aissar Eduardo Nassif: UNINGÁ - Maringá - PR - Brasil

Prof. Dr. Sérgio Spezzia: **UNIFESP** – São Paulo – SP – Brasil

Prof. Dr. Romualdo José Ribeiro Gama: IPEMCE - São Paulo- SP

Profa. MS. Rosana Amora Ascari: UDESC - Chapecó - SC

Prof. Dr. Ricardo Radighieri Rascado: UNIFAL - Alfenas - MG

Prof. Dr. Edmar Miyoshi – **UEPG**– Ponta Grossa – PR

Profa. Dra. Tatiliana Geralda Bacelar Kashiwabara – IMES – Ipatinga – MG

Profa. Dra. Thais Mageste Duque – UNICAMP – SP, UNINGÁ - PR

Prof. Dr. Sérgio Spezzia – UNIFESP – SP

O periódico Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR é uma publicação da Master Editora para divulgação de artigos científicos apenas em mídia eletrônica, indexada às bases de dados Latindex, Google Acadêmico, Bibliomed, DRJI, Periódicos CAPES e EBSCO host.

Todos os artigos publicados foram formalmente autorizados por seus autores e são de sua exclusiva responsabilidade. As opiniões emitidas pelos autores dos artigos publicados não necessariamente correspondem às opiniões da **Master Editora**, do periódico **BJSCR** e /ou de seu Conselho Editorial.

The Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR is an editorial product of Master Publisher aimed at disseminating scientific articles only in electronic media, indexed in Latindex, Google Scholar, Bibliomed, DRJI, CAPES Periodicals and EBSCO host databases.

All articles published were formally authorized by the authors and are your sole responsibility. The opinions expressed by the authors of the published articles do not necessarily correspond to the opinions of Master Publisher, the BJSCR and/or its editorial board.





Editorial

Prezado leitor,

Disponibilizamos a décima terceira edição, volume um, do periódico **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**.

A Master Editora e o BJSCR agradecem aos Autores que abrilhantam esta edição pela confiança depositada em nosso periódico. O BJSCR é um dos primeiros "Open Access Journal" do Brasil, representando a materialização dos elevados ideais da Master Editora acerca da divulgação ampla e irrestrita do conhecimento científico produzido pelas Ciências da Saúde e Biológicas.

Aos autores de artigos científicos que se enquadram em nosso escopo, envie seus manuscritos para análise de nosso conselho editorial!

A décima terceira edição, volume dois, estará disponível a partir do mês de Janeiro de 2016!

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho **Editor-Chefe BJSCR**

Dear reader,

We provide the thirteenth edition, volume one, of the Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR.

The Master Publisher and the BJSCR would like to thank the authors of this edition for the trust placed in our journal. The BJSCR is one of the early Open Access Journal of Brazil, representing the realization of the lofty ideals of the Master Publisher about the broad and unrestricted dissemination of scientific knowledge produced by the Health and Biological Sciences.

Authors of scientific manuscripts that fit in the scope of BJSCR, send their manuscripts for consideration of our editorial board!

Our thirteenth edition, volume two, will be available in January, 2015!

Happy reading!

Mário dos Anjos Neto Filho Editor-in-Chief BJSCR





Sumário summary

COMUNICAÇÃO/ LETTER

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO
DEFICIÊNCIA DA VITAMINA B12 UMA EPIDEMIA INVISÍVEL AO SISTEMA DE SAÚDE LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO
ESTUDOS ORIGINAIS
ESTABILIDADE DA VITAMINA C EM GEL DE NATROSOL® ANDRESSA DE SOUZA CATANIO, FRANCIELI MARIA IORI LUCHEZI, GEYSE FREITAS, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA
AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE CREMES ANIÔNICOS CONTENDO HIDROQUINONA FRANCIELI MARIA IORI LUCHEZI, ANDRESSA DE SOUZA CATANIO, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA, GEYSE FREITAS
PREVALÊNCIA DO USO DE VASOCONSTRITORES NASAIS EM UMA UNIVERSIDADE PRIVADA: UM ESTUDO EM INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DE MARINGÁ-PR NATANI CAROLINA BARBOSA DE MORAES, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO18
AVALIAÇÃO DOS CIRURGIÕES-DENTISTAS DE QUIXERAMOBIM SOBRE EMERGÊNCIAS MÉDICAS EM CONSULTÓRIO ODONTOLÓGICO JÉSSICA ALMEIDA SANTIAGO, ROQUE SOARES MARTINS NETO, VALTHIERRE NUNES DE LIMA, SORMANI BENTO FERNANDES DE QUEIROZ, ABRAHÃO CAVALCANTE GOMES DE SOUZA CARVALHO, OSVALDO MAGRO-FILHO
RELATO DE CASO - ODONTOLOGIA
REABILITAÇÃO EM ÁREA ESTÉTICA COM MÚLTIPLOS DIASTEMAS, UTILIZANDO LAMINADOS CERÂMICOS: RELATO DE CASO CLÍNICO GISLAINE DA SILVA DE SOUZA, LAURO DE SOUZA RODRIGUES FILHO, PATRICIA SARAM PROGIANTE, CLEVERSON DE OLIVEIRA DA SILVA, FABIANO CARLOS MARSON
CISTO DENTÍGERO: RELATO DE CASO COM BREVE REVISÃO DA LITERATURA ANTONIO DIONÍZIO DE ALBUQUERQUE NETO, DIOGO HENRIQUE RODRIGUES MARQUES, LUIZ ARTHUR BARBOSA SILVA, THAMIRES COSTA TEIXEIRA, DANRLEY KELVEN FERREIRA CAVALCANTE, JOSÉ ZENOU COSTA, JOSÉ AMORIM LISBOA NETO
REABILITAÇÃO ESTÉTICA EM DENTE ANTERIOR UTILIZANDO O SISTEMA E.MAX: RELATO DE CASO MARIANA DE FREITAS GRANHA, MATHEUS BORTOLUZZI MANTOVANI, CAMILA FRACALOSSI, VIVALDO CASTILHO DA CRUZ JUNIOR, CARLOS MAGNO DE CASTRO
PEIXOTO 38

RELATOS DE CASOS - MEDICINA

INTOXICAÇÃO POR VARFARINA: RELATO DE CASO AMANTINA APARECIDA VAIS, ELLEN PRISCILLA DOS SANTOS CUNHA, JHENIFER APARECIDA SUCUPIRA, JUSSÂNIA NATALI TONSIS LABBADO
USO DE HIDROXIURÉIA POR 9 ANOS EM UMA PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME: RELATO DE CASO TATIANE CIRENE SCHUARB JACINTO, WELLINTON MUNIZ DO NASCIMENTO, GERSON ZANUSSO JUNIOR
ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA
A IMPORTÂNCIA DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 Amanda Martins Campos, cássia regina da Silva, vania alves de Matos,
LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR
SAMARA LUÍZA SILVA , MAIELE CARVALHO DE MENDONÇA , NATÁLIA ALVES SOUZA ALMEIDA , MICAELE CAMPOS COELHO , ALINE MARIANO DASILVA , FERNANDO FERREIRA RIBEIRO , KAROLAYNE CRISTINA DE SOUZA RODRIGUES , ANDRÉ LUIZ FALEIRO SOARES , ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR
ADERÊNCIAS PÉLVICAS: TÉCNICAS E MATERIAIS PARA PREVENÇÃO CRISTIANA APARECIDA SOARES MANZOTTI, ELLEN PRISCILLA DOS SANTOS, MARCELO PICININ BERNUCI
DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO LUCIANA DONELI MENOTTI, GERSON ZANUSSO JÚNIOR
FARMACOTERAPIA DE PACIENTES IDOSOS LUNARA GERMANO BERGAMO LEITE, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO 78
PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS: AÇÕES FISIOLÓGICAS NO SISTEMA DIGESTIVO SUELLEN SILVA CARVALHO LESSA, TIELES DELANI, ADRIANO ARAUJO FERREIRA 85
ANEMIA FALCIFORME: UMA VISÃO GERAL ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR, DANIELA DIANA OLIVEIRA, EMANUELLE ZINGLER DE OLIVEIRA, MIKAELE FARIA RAMOS
IMUNOLOGIA DO SOFRIMENTO: O ESTUDO DA DEPRESSÃO COMO UM FENÔMENO NEUROIMUNOLÓGICO E O USO DE BIOMARCADORES PERIFÉRICOS ASSOCIADOS COM PREDISPOSIÇÃO, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA DEPRESSÃO
ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR , LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR , FERNANDO FERREIRA RIBEIRO , NATÁLIA ALVES SOUZA ALMEIDA , SAMARA LUÍZA SILVA97

SAL: INGERIR OU NÃO INGERIR? VILÃO OU HERÓI?

SALT: INGEST OR NOT INGEST? VILLAIN OR HERO?

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO

- 1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, Coordenador de Curso de Pós-Graduação (*lato sensu*) da Faculdade Ingá. Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ. *Fellow* em Cardiologia pela *American College of Cardiology*.
- * R. José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 21/10/2015. Aceito para publicação em 30/10/2015

COMUNICAÇÃO/ LETTER

Com o uso dos termos "sal", "sódio", "pressão alta" e "hipertensão" é possível encontrar 17.090 artigos publicados, entre 1966 e 2001, em sites especializados na internet (MEDLINE)¹. Isso mostra a complexidade em resumir e oferecer uma versão diferenciada sobre o assunto e seu papel na saúde humana.

Este artigo não representa uma recomendação médica. Favor conversar com seu médico e/ou nutricionista antes de tomar qualquer decisão de como irá usar o sal em sua alimentação. Aqui temos um paradigma que, a princípio, pode ser chocante. Minha contribuição é a de mostrar o que está disponível na literatura, defendendo outro ponto de vista.

A recomendação para uma dieta baixa em sal (hipossódica) vem sendo uma constante como abordagem coadjuvante no tratamento da hipertensão. Por outro lado, os japoneses – os maiores consumidores de sal do mundo – também são considerados um dos povos mais saudáveis, apesar de estar em desacordo com as recomendações sobre o uso parcimonioso do sal na dieta².

Historicamente, esse componente revela sua importância, sendo citado, com destaque, nas escrituras do cristianismo, judaísmo e islamismo. Jesus, por exemplo, referia-se aos seus seguidores como o "sal da terra", homenageando sua presença na dieta humana. Além disso, existem 32 citações sobre o sal na Bíblia. No Judaísmo, por sua vez, o pão de Shabat (Chalá) é mergulhado no sal como símbolo da preservação do acordo com Deus, enquanto Maomé, no Alcorão, descreve as quatro dádivas enviadas por Deus: o ferro, o fogo, a água e o sal.

Para os hebreus, chineses, gregos e romanos, o sal era valorizado tanto ou até mais do que o ouro. Curiosamente, a palavra salário foi originada do pagamento para os soldados romanos com sal (*Solarium Argentums*), que há 5.000 anos era uma das mercadorias mais negociadas na China. Antes da existência de refrigeradores, aliás, o sal era o meio mais utilizado de conservação de

alimentos.

Todos os aspectos que caracterizam o sal não foram menosprezados pela medicina. Hipócrates (460 - 370a.C.) reconhecia o poder curativo da substância. Paracelso (1493 - 1541 d.C.), certa vez, declarou: "O ser humano necessita de sal. Ele não pode viver sem sal. Onde não houver sal, nada permanecerá, tudo irá se deteriorar".

Atualmente, é fácil entender o significado da frase de Paracelso. Basta lembrar que uma simples solução fisiológica de sal (soro fisiológico) é capaz de salvar vidas, sendo um tratamento muito útil, especialmente nas situações de emergência.

Assim como oxigênio e água, portanto, não existe vida sem sal. Esses três elementos são a parte mínima necessária para que a energia vital se manifeste. Elefantes, búfalos e hienas são sabiamente famosos por se deslocarem, sem importar a distância, à procura do sal para ingestão. No Quênia, não é difícil encontrar elefantes arriscando suas próprias vidas em busca de depósitos de sal no interior de minas³.

Entre os humanos, sua importância jamais foi desprezada. A Inglaterra financiava sua colonização na Índia cobrando um imposto sobre o sal consumido. Isso fez com que, na década de 1930, Mahatma Gandhi organizasse protestos contra a cobrança de taxas muito altas, o que resultou na libertação do colonialismo no país.

Durante a guerra civil americana, o Norte limitou a disponibilidade de sal para o Sul, contribuindo sobremaneira para que o resultado da guerra fosse favorável ao Norte.

No entanto, se perguntarmos hoje a qualquer pessoa na rua, ou mesmo para a maioria dos médicos, sobre a importância do sal, certamente, o consenso é de que ele é prejudicial à saúde. Por estar associado ao aumento da pressão arterial, o sal é recomendado em baixíssimas doses na dieta (hipossódica) por quase a totalidade dos profissionais de saúde.

É nesse momento que dou início ao questionamento deste artigo – sendo tão importante no passado, é possível agora afirmar que uma dieta com baixo consumo de sal previne e/ou contribui no tratamento da hipertensão e

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

de outras doenças?

Os estudos que afirmam que o aumento na ingestão de sal provoca a elevação da pressão arterial foram realizados em animais, utilizando de 10 a 20 vezes a mais do que as doses recomendadas e isso foi feito com sal refinado (não integral). Esses resultados foram transportados para a espécie humana.

Em 1979, o governo americano emitiu um relatório em que dizia que a pressão alta era causada pela ingestão excessiva de sal, sendo, portanto, necessário adotar uma dieta de baixo consumo para combatê-la (U.S. DEPT. OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. HEALTHY PEOPLE: SURGEON GENERAL'S REPORT ON HEALTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION, 1979).

A pesquisa mais significativa nessa área foi a *Intersalt Trial*, que contou com a participação de 10 mil indivíduos de 52 centros, em 39 países. Somente em quatro desses 52 centros ficou evidente que sal contribuía para a elevação da pressão arterial - representados por dois no Brasil, formados por índios Yanomami e Xingu – e dois em Papua-Nova Guiné.

Por ter várias características peculiares, esses povos possibilitaram estabelecer uma correlação significativa. Depois de concluída, a pesquisa registrou que uma redução drástica na ingestão de sal resultou em uma diminuição mínima de 3 – 6 mmHg na pressão sistólica e 0,3 mmHg na pressão diastólica⁴.

O sistema de informações Cochrane – que concentra os principais dados médicos do mundo, em uma única plataforma – analisou 57 ensaios clínicos sobre dieta baixa em sal (hipossódica), em um período de 25 anos. Nesse caso, o efeito hipotensivo foi de 1,27 mmHg para a pressão sistólica e 0,54 mmHg para a pressão diastólica. Isso significa que uma pressão arterial de 180 mmHg (18 cm) de sistólica e 95 mmHg (95 cm) de diastólica, com a dieta baixa em sal, foi para 178,73 mmHg (17,9cm) de sistólica e 94,95 mmHg (9,49cm) de diastólica⁵.

Um resultado não muito expressivo, não é verdade?

O estudo *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) é conduzido pelo departamento de agricultura americana a cada década, com o objetivo de avaliar a dieta dos americanos e quais suas consequências para a saúde. Tanto no NHANES I⁶ quanto no NHANES II⁷ houve uma redução na mortalidade cardiovascular entre os indivíduos em que a ingestão de sal era superior. O maior risco de morte encontrava-se entre os que ingeriam menos que 2.300 mg/ dia⁷. Até o momento, essas são consideradas as duas maiores pesquisas realizadas sobre os efeitos deletérios de uma dieta hipossódica.

Em um recente estudo europeu – sobre o consumo de

sódio e excreção urinária – foi avaliado o efeito do sal na pressão arterial e na mortalidade. Essa análise envolveu 3.681 indivíduos, sendo que 2.096 eram normotensos, ou seja, tinham pressão arterial normal. Os pesquisadores concluíram que o baixo consumo de sódio foi associado com uma maior mortalidade cardiovascular⁸.

Diabéticos também não são beneficiados pelas dietas hipossódicas. Pelo contrário. Nesses casos, nota-se um aumento de mortes tanto cardiovascular, quanto por todas outras causas⁹. Além disso, o baixo consumo de sal causa deficiência de magnésio, cálcio, potássio e vitaminas do grupo B¹⁰.

Magnésio e potássio, por sinal, são conhecidos pela sua ação anti-hipertensiva. O estudo NHANES, por exemplo, mostrou que a baixa ingestão de magnésio, potássio e cálcio está diretamente associada com níveis de pressão elevados. Por isso, é impossível tratar um paciente hipertenso que se apresenta com hipomagnesemia (deficiência de magnésio) simplesmente administrando magnésio e haverá um efeito hipotensivo¹¹.

Se o sal é tão necessário ao organismo, porque existe essa recomendação contra seu uso nos alimentos? Esse é tema que falta discutir: há alguma vantagem terapêutica no uso do sal e principalmente do sal integral (não refinado) na prevenção e tratamento de doenças?

Minha resposta é sim! Existe uma razão para o uso do sal na nossa alimentação e, sobretudo uma grande diferença entre o sal refinado (NaCl, sal de mesa) e o sal integral. No primeiro, a composição de sódio (Na) e cloreto (Cl) é maior do que a do sal integral, além de contar com a presença de substâncias químicas (branqueadores) usadas para remover as "impurezas" e deixar somente NaCl. Essas substâncias nocivas são: ferrocianeto de alumínio, citrato de amônia, silicato de alumínio, ácido sulfúrico e dextrose (glicose - açúcar refinado).

A "purificação" – retirada de minerais oligoelementos ou microminerais essenciais para o organismo – faz com a durabilidade do sal na gôndola dos supermercados seja maior. Como é do conhecimento médico, os minerais são alcalinizantes (capazes de controlar a acidez no organismo). Sua deficiência – ou mesmo a presença uma doença crônica –provoca acidose metabólica (acidez no sangue).

Diferentemente do refinado, o sal integral (não refinado) não passa pelo processo de "purificação", mantendo sua composição com cerca de 80 minerais e elementos, todos naturais e essenciais para o organismo. Além de conter menos sódio e cloreto, a versão integral conta com muitos oligoelementos, necessários à manutenção da homeostase (equilíbrio fisiológico), que corresponde à capacidade de o organismo apresentar uma situação físico-química característica e constante, mesmo diante de alterações no meio ambiente.

As dietas atuais, infelizmente, têm colaborado para que muitas pessoas fiquem em um estado de deficiência

mineral, o que torna muito difícil, quase impossível, se livrar de uma doença crônica caso a acidez metabólica não seja apropriadamente corrigida, incluindo a hipertensão (pressão alta).

Em seu livro *Salt – you way to health*, o Dr. David Brownstein relata um experimento interessante, feito por sua filha Jessy Brownstein. Ao usar duas meia xícaras de água mineral (com pH 6,4) – colocando em uma delas uma colher de chá de sal refinado e na outra uma colher de chá de sal integral –, ela observou que na primeira meia xícara (sal refinado) o pH diminuiu para 6,0, enquanto que na segunda meia xícara (sal integral - sal do mar céltico) o pH aumentou para 6,8.

Sabendo-se que o pH é expresso em uma escala logarítmica, o que houve, na realidade, foi um aumento de oito vezes no potencial hidrogeniônico (pH6,0 vs. pH6,8) entre a diluição do sal refinado e do sal integral. Isso, portanto, comprova que o sal integral pode ser um nutriente importante na prevenção e tratamento da acidose metabólica.

O sal refinado (38% de sódio e 60% de cloreto) ou integral (33% de sódio e 50% de cloreto) tem uma função fisiológica fundamental no funcionamento apropriado do organismo. Uma dieta baixa em sal (hipossódica) acarreta uma série de efeitos metabólicos indesejáveis, como a maior liberação de renina, angiotensina, aldostesterona, noradrenalina e insulina, substâncias essas que podem trazer consequências deletérias 12-13. Segundo o Dr. Brownstein: "o sal integral é capaz de otimizar os sistemas imune e endócrino. É impossível ter um sistema imune funcional na presença de deficiência de sal".

A elevação de colesterol e LDL - colesterol tem sido associado a eventos cardiovasculares adversos, incluindo o acidente vascular cerebral (derrame) e o infarto do miocárdio. Uma dieta baixa em sal, segundo pesquisa, pode causar um aumento significativo (> 10 %) no colesterol e no LDL colesterol¹⁴. Por outro lado, a baixa ingestão de sal aumenta a resistência insulínica e, consequentemente, um aumento nos níveis de insulina e, portanto um aumento na predisposição ao diabetes¹².

Quando está em baixa no organismo, a deficiência do sal é capaz de aumentar em 400 % o risco de infarto do miocárdio, de acordo com dados da pesquisa MRFIT, feita com 361.662 homens¹⁵. Em outro estudo, 2.937 indivíduos hipertensos foram avaliados conforme sua ingestão de sal. Os com baixa ingestãode sal apresentaram um aumento de 430% no risco de infarto do miocárdio, em comparação aos que consumiam sal sem nenhuma restrição.

A habilidade dos rins em eliminar o sódio está relacionada com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que regula a excreção e a absorção de sódio nos rins, suor e trato digestório. A insulina, por sua vez, é o hormônio que envia o comando para os rins, com a finali-

dade de reabsorver sódio¹⁶.

Portanto, quando as pessoas são submetidas a uma dieta baixa em carboidratos, elas eliminam mais fluidos do que o normal. O aumento de carboidratos na dieta eleva os níveis de insulina e eleva a retenção de sódio. Uma dieta baixa em sal gera um aumento de insulina e da resistência insulínica com retenção de sódio e fluidos¹⁷. Esse talvez seja o motivo da dieta hipossódica estar associada a um aumento de mortalidade em pacientes diabéticos⁹.

O sal, curiosamente, é um agente importante na destoxificação do corpo, especialmente nos casos de toxicidade relacionada ao bromo, que pode causar desde delírios até quadro clínico de esquizofrenia 18. O bromo é um elemento indesejável para a fisiologia humana.

O bromo e o cloreto competem pela excreção renal. Portanto, quando ocorre uma diminuição de cloreto no organismo, como no caso de uma dieta hipossódica, haverá concomitantemente uma maior absorção de bromo nos rins e, com isso, um aumento da vida média do bromo no sangue.

Estudos feitos em ratos têm demonstrado que uma dieta hipossódica pode aumentar a vida média do bromo no sangue em até 733% (de três para 25 dias)¹⁹. Isso, certamente, interferirá na funcionalidade tireoidiana, levando a um quadro clínico de hipotireoidismo.

Diante de todas essas informações, as conclusões pragmáticas dessa avaliação correspondem a:

- Os sais não são iguais. O sal integral tem um poder alcalinizante oito vezes superior ao sal de mesa e aproximadamente 80 minerais importantes para a fisiologia humana;
- A redução do sal na dieta afeta quase nada os níveis pressóricos e não constitui uma abordagem terapêutica muito útil no tratamento da pressão alta;
- Dieta baixa em sal leva a um aumento indesejável da resistência insulínica e a um aumento significativo de colesterol e LDL colesterol;
- Reduzir a ingestão de sal na dieta não é a solução e tudo indica que pode causar problemas adicionais de saúde:
- O sal é um agente destoxificante que contribui para o bom funcionamento corporal e manutenção da homeostase:
- Assim como o oxigênio e a água, o sal é essencial à vida. Devemos ter cuidado para não criar um quadro de hiponatremia (deficiência de sódio), utilizando uma dieta muito baixa em sal.

A decisão de como proceder daqui por diante está em suas mãos. Lembre-se sempre de consultar seu médico e/ou nutricionista antes de mudar seus hábitos alimentares. Recomendo que leve um impresso deste artigo.

Um pensamento para reflexão:

"Lembre-se de que uma uva uma vez madura, não volta a ser verde!"

REFERÊNCIAS

- [1]. Messerli FH, Schmieder RE. Salt and Hypertension-Going to the heart of thematter. Arch Intern Med. 2001; 161(4): 505-506. Doi: 10.1001/Archinte. 161.4.505.
- [2]. Heaney RP. Role of Dietary Sodium in Osteoporosis. J Am Coll Nutr. 2006: 25:271S-6S.
- [3]. Bowell RJ, et al. Formation of cave salts and utilization by elephants in the Mount Elgon region, Kenya. Geol. Soc., London, Spec. Publ. 1996; 113:63-79.
- [4]. Samler P. Intersalt Trial. BMJ. 1996; 18:312(704):1249-53.
- [5]. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane database. Syst Rev CD004937. 2004. doi:10.1002/146511 858. CD4937.
- [6]. Alderman MH, et al. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Lancet. 1998; 351:781-5.
- [7]. Cohen HW, et al. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. Am J Med. 2006; 119:275-e7-14.
- [8]. Stolarz-Skrzypek KKTTL, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. JAMA J Am Med. 2011; 305:1777-85.
- [9]. Ekinci EI, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34:703-9.
- [10]. Engstrom AM, et al. Nutritional consequences of reducing sodium intake. Ann Intern Med. 1983; 98(part 2):870-2.
- [11]. Towsend MS. Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: could we all be right? Am J Hyperten. 2005; 18(2 Pt1):261.
- [12]. Rio A, et al. Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. J of Int Med. 1993; 233:409-14.
- [13]. Graudal NG. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride: a meta-analysis. JAMA, 1998; 279:1383-91.
- [14]. Ruppert M, et al. Short term dietary sodium restriction increases serum lipids and insulin in Salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults. Klin. Wochenschr. 1991; 69(suplls. XXV):51-57.
- [15]. Alderman M. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension. 1995; 25(6):1144-52.
- [16]. Skott P, et al. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. Diabetologia. 1989; 32:694-9.
- [17]. Garg R, et al. Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. Metabolism. 2011; 60:965-8.
- [18]. Levin M. Bromide psychosis: four varieties. Am J Psych. 1948; 104:798-804.

[19]. Rauws AG. Pharmacokinetics of bromine ion-an overview. Chem Toxic. 1983; 21(1):379.

DEFICIÊNCIA DA VITAMINA B12 UMA EPIDEMIA INVISÍVEL AO SISTEMA DE SAÚDE

VITAMIN B12 DEFICIENCY AN INVISIBLE EPIDEMIC TO THE HEALTH SYSTEM

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO

- 1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, Coordenador de Curso de Pós-Graduação (*lato sensu*) da Faculdade Ingá. Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ. *Fellow* em Cardiologia pela *American College of Cardiology*.
- * R. José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 20/10/2015. Aceito para publicação em 31/10/2015

COMUNICAÇÃO/ LETTER

É praticamente automático. Para muitas pessoas basta mencionar a palavra vitamina B12 que logo vêm à mente "aumento de apetite" e, com isso, quilos a mais na balança. Na realidade, isso não passa de um grande mito; o mesmo que se refere à vitamina B12 como coadjuvante na perda de peso.

Não há na literatura médica nada que comprove ou descarte uma coisa ou outra. Sabe-se, porém, que no caso de deficiência, a suplementação de B12 pode funcionar como um modulador de peso. Isso significa que quando o indivíduo é bem magro pode adquirir alguns quilos extras. Obesos mórbidos, por sua vez, se beneficiam com o uso da energia armazenada, o que gera mais disposição para à realização de atividades físicas e, consequentemente, leva à perda de peso^{1,2}.

O mais importante é ter certeza de que a função da vitamina B12 está muito além da polêmica engorda/ emagrece. Também conhecida como cobalamina, ela pertence ao grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 e B12), sendo necessária para que tanto o cérebro quanto todo o sistema nervoso funcione adequadamente.

Interessante, não é mesmo? No entanto, esse é apenas o começo. A cobalamina também participa da formação do sangue (mais especificamente dos glóbulos vermelhos – eritropoiese). Sua deficiência causa um tipo de anemia megaloblástica – em que o volume corpuscular médio da hemácia ultrapassa 100 femtolitros (10⁻¹⁵ litro).

Quando a origem dessa deficiência é autoimune, desenvolve-se um anticorpo contra as células do estômago que provoca um distúrbio de absorção, causando não apenas a deficiência de B12, mas também uma anemia megaloblástica – denominada anemia perniciosa^{1,2}. Esses são apenas alguns exemplos que comprovam a importância da presença desse nutriente no organismo. Entre as inúmeras funções da B12 no organismo, considero importante destacar:

- 1. Síntese do DNA mesmo sendo uma função do ácido fólico (vitamina B9), vale lembrar que o ácido fólico sem vitamina B12 é disfuncional;
- 2. Síntese dos eritrócitos (hemácias) ou eritropoiese a deficiência de vitamina B12 leva à anemia megaloblástica (hemácias grandes e imaturas);
- 3. Contribui como cofator na transformação do ácido fólico em sua forma ativa, o metilfolato, que quando deficiente gera como sintomas: anemia, fadiga, irritabilidade, neuropatia periférica, hiper-reflexividade, pernas inquietas, diarreia, perda de peso, insônia, depressão, demência, distúrbio cognitivo e transtorno psiquiátrico;
- 4. Tem um papel importante na modulação do sistema imune e sua deficiência predispõe a manifestações autoimunes;
- 5. É fundamental na funcionalidade do sistema endócrino;
- 6. É o cofator da enzima metionina sintase, na forma de metilcobalamina, permitindo a remetilação da homocisteína em metionina, o que, de forma simples, significa redução de problemas cardiovasculares;
- 7. Também é cofator na transformação da metilmalonil-CoA em succinil-CoA. O succinil-CoA entra no ciclo de Krebs para gerar mais energia.

Esse é um dos fatos que explica o porquê da B12 melhorar a sintomatologia do paciente com fadiga.

Sua presença em inúmeras funções fisiológicas é de fato intensa, comprovando que sua deficiência é capaz de gerar inúmeras doenças.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

O início dessa descoberta foi em 1824, quando, pela primeira vez, a anemia proveniente da degeneração estomacal foi identificada, sendo denominada anemia perniciosa. Esse termo remetia ao seu prognóstico sombrio, levando ao óbito, na maioria das vezes.

Cerca de 100 anos depois, especificamente em 1926, dois médicos americanos, Dr. Minot e Dr. Murphy, se basearem na ideia do Dr. George Whipple – que curava cães anêmicos com a administração de fígado de boi cru – e a adaptaram aos humanos. A conclusão foi a de que o método funcionava muito bem, "curando" a anemia perniciosa dos pacientes submetidos ao tratamento.

Em 1934, Whipple, Minot e Murphy ganharam o Prêmio Nobel devido a essa descoberta, sem ao menos imaginar que o agente terapêutico do fígado cru era a vitamina B12. O nutriente só foi sintetizado em 1948, garantindo o Prêmio Nobel de Química a Dra. Dorothy Hodgkin, responsável por esse feito.

Hoje, muitos médicos ainda desconhecem a prevalência e os efeitos deletérios da deficiência da vitamina B12, prejudicando substancialmente a saúde e, consequentemente, a qualidade de vida de muitos pacientes. Porém, um fato não se discute: o corpo precisa de ácido fólico para produzir ácidos nucleicos – os alicerces do DNA.

Sem vitamina B12, o ácido fólico se torna disfuncional. A produção prejudicada na formação e renovação do DNA pode impactar qualquer parte do organismo, facilitando a formação de polimorfismos genéticos e predisposição ao câncer.

A deficiência da vitamina B12 é estimada em aproximadamente 25% da população dos Estados Unidos, dependendo do critério usado para diagnosticar a sua presença³. Um estudo promovido pela Tufs University, em Boston – avaliando participantes e descendentes do estudo Framingham – identificou em quase 40% dos avaliados, com idade entre 26 e 83 anos, baixos níveis de B12⁴. Em outra pesquisa, 40 % dos pacientes idosos, com mais de 60 anos, hospitalizados, tinham níveis de B12 baixos ou *borderline*⁵.

Oitenta por cento dos veganos que não suplementam com B12 e mais de 50% dos vegetarianos – que mantêm esse regime há muito tempo – apresentam evidências sugestivas de sua deficiência^{6,7}. O Dr. Robert Clarke, por sua vez, verificou que 46% (76/ 164) dos pacientes com Doença de Alzheimer, avaliados por ele, tinham dados sugestivos de deficiência de B12, com altos níveis de homocisteína e baixos níveis de B12 no sangue⁸.

É muito bem documentado que pacientes com deficiência de B12, não-tratados, têm alto risco de desenvolver osteoporose^{9,10}. A homocisteína elevada, por sua vez, aumenta o risco de doença coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). Nesse caso, a cobalamina contribui para que o ácido fólico converta a homocisteína de volta à sua forma metilada

(metionina), reduzindo drasticamente a possibilidade do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A distinção entre a deficiência de ácido fólico e B12 é feita pela dosagem do ácido metilmalônico no sangue e na urina – que é elevado na falta de B12 e normal na falta de ácido fólico.

Existem cinco vitâmeros da cobalamina capazes de atuar de forma benéfica no organismo, conhecidos como hidroxocobalamina, adenosilcobalamina, metilcobalamina, cianocobalamina e aquocobalamina^{1,2}. Comercialmente, estão disponíveis a hidroxo, metil e cianocobalamina, praticamente com igual eficácia. Mas, por estarem presentes na maioria dos estudos sobre o tema, as mais recomendadas acabam sendo a hidroxocobalamina e a metilcobalamina.

Como diagnóstico diferencial, vale a pena enfatizar novamente que a deficiência da vitamina B12 causa anemia megaloblástica (volume corpuscular médio da hemácia maior que 100 femtolitros), mas somente quando há uma má-absorção, devido à falta do fator intrínseco, por um mecanismo autoimune, sendo denominada anemia perniciosa, uma forma autoimune de deficiência de B12.

Sendo assim tão necessária ao organismo, é fácil concluir que muitos pacientes com falta de vitamina B12 sofrem lesões neurológicas muito antes de o hemograma revelar sinais de anemia megaloblástica. Quando o diagnóstico é feito apoiado apenas nesse dado, as lesões já podem estar instaladas no sistema nervoso e possivelmente são de caráter irreversível.

Para dificultar ainda mais o diagnóstico de megalocitose (aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos) no sangue, níveis elevados de ácido fólico podem normalizar o volume corpuscular médio das hemácias, mesmo na deficiência de B12. Com isso, mais de 30% dos pacientes afetados podem nunca apresentar sinais de anemia megaloblástica, embora as outras lesões mantenham sua progressão inexorável.

O mecanismo de absorção da vitamina B12 é de fato complexo, sujeito a falhas em diferentes pontos de todo o processo. Resumidamente, a cobalamina é ingerida quando ligada a uma proteína de origem animal. Já na saliva, a proteína do grupo das cobalofinas (*R-binders*) – uma haptocorrina – é liberada, assumindo o lugar da proteína animal no estômago.

É no fundo do estômago que as células parietais produzem o suco estomacal (ácido clorídrico), capaz de transformar pepsinógeno em pepsina – que separa a B12 da proteína animal. O fator intrínseco da vitamina B12 (FI), facilitado por uma enzima pancreática (protease), se liga com a cobalamina (fator extrínseco) para formar o complexo B12-FI na primeira parte do intestino delgado (duodeno).

Esse complexo (B12-fator intrínseco) se dirige até a parte terminal do intestino delgado (íleo), onde outra

proteína (cubulina) forma um receptor para receber o complexo B12-FI. Após se encaixar a esse receptor, a vitamina B12 é finalmente absorvida, passando para o sangue e se ligando às proteínas transportadoras (transcobalamina I e, principalmente, à transcobalamina II).

Como é possível perceber, trata-se de um processo detalhado, passível de falhas a qualquer momento. Por isso, a maioria dos problemas causados pela falta B12 não está relacionada à dieta, mas a uma questão de má-absorção. Um exemplo clássico é a Doença de Crohn, em que o sistema imune ataca o trato gastrointestinal, afetando-o drasticamente.

Quando o problema no intestino delgado atinge a região próxima ao íleo – parte terminal do intestino delgado e local de absorção da vitamina B12 – a má-absorção pode ocorrer. Calcula-se, com isso, o prejuízo causado com a remoção cirúrgica do íleo em pacientes com câncer do intestino ou Doença de Crohn.

A maioria dos pacientes com falta de vitamina B12 a ingere diariamente, porém é incapaz de fazê-la chegar ao sangue para a distribuição e a utilização necessárias. O grupo de indivíduos que não ingerem o suficiente – como é o caso já mencionado dos vegetarianos e, principalmente, dos veganos – deve recorrer à suplementação.

A vitamina B12 também tem uma ação destoxificante. Um organismo altamente intoxicado – pelo excesso de fumo e álcool, por exemplo – pode sofrer com a falta do nutriente, que apresenta sinais e sintomas distintos, mimetizando inúmeras doenças e dificultando o diagnóstico clínico.

Entre os eles, os mais comuns são os quadros clínicos depressivos, tremores, psicopatia, fadiga crônica, dores generalizadas inespecíficas, paralisias transitórias, incontinência urinária, anemia, refluxo esofágico, constipação, diarreia, impotência, infertilidade, comportamento de autismo, distúrbios de memória, entre outros.

Essa deficiência pode ser identificada em quatro estágios, sendo:

Estágio 1 – redução dos níveis de vitamina B12 no organismo:

Estágio 2 – disfunção celular;

Estágio 3 – aumento da homocisteína e do ácido metilmalônico;

Estágio 4 – lesões do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e anemia megaloblástica.

Ao atingir os estágios 3 e 4, a deficiência deve ser sanada por meio de uma suplementação adequada e imediata. Caso contrário, o indivíduo está sujeito a lesões irreversíveis no sistema nervoso, que envolvem os seguintes sintomas: disfunção mental (psicose, manias, alucinações), perda de memória, paralisias, cegueira, visão em túnel (perda da visão periférica), alteração permanente das sensações nos membros (parestesias) e

incontinência, tanto urinária quanto intestinal.

Muitos pacientes com falta de B12 no organismo apresentam um quadro clínico muito semelhante ao da esclerose múltipla. Se receberem somente o tratamento para a esclerose múltipla, correm o risco de nunca registrar melhora sem a suplementação com cobalamina (hidroxo ou metilcobalamina).

Essa associação frequentemente não diagnosticada com a esclerose múltipla é muito comum, já que não há um teste que realmente comprove ou exclua o diagnóstico dessa doença neurodegenerativa (esclerose múltipla) ¹¹. Nem mesmo a imagem gerada por ressonância magnética (MRI) é 100% conclusiva, sendo incapaz de diferenciar a esclerose múltipla da deficiência da B12 ou de qualquer outra etiologia ¹².

Geralmente, a esclerose múltipla tem um padrão frequente de remissões e recidivas. Quando compromete o sistema nervoso central, a falta de B12 registra um padrão clínico sempre progressivo e debilitante.

Por ano, o remédio mais indicado no tratamento da esclerose múltipla custa, em média, em torno 36 mil dólares. A terapia com cobalamina, por sua vez, corresponde ao custo médio de 40 dólares/ ano. Pacientes com falta de B12 não são beneficiados com o medicamento para esclerose múltipla. Ao contrário. Suas lesões, certamente, se acumularão.

Apenas esse fato indica que, no caso de qualquer indício de esclerose múltipla, seria necessário realizar uma bateria de testes para descartar uma possível falta de B12 – incluindo, níveis de homocisteína no sangue, concentração do ácido metilmalônico na urina, dosagem da B12 no soro.

A vitamina B12, aliás, é fundamental para a formação da bainha de mielina. Pesquisas têm indicado que o organismo requer níveis normais ou mesmo mais elevados do que os normais para reverter a lesão mielínica causada pela esclerose múltipla¹³.

Ao seguir esse caminho, encontramos cada vez mais um acúmulo de evidências correlacionando a deficiência de B12 com a Doença de Alzheimer e outros inúmeros distúrbios mentais. O Dr. Hermesh e seus colaboradores, por exemplo, realizaram um estudo com pacientes que sofriam de transtorno obsessivo compulsivo (TOC), confirmando a deficiência de B12 em pelo menos 20% dos casos avaliados¹⁴.

Especificamente nas crianças, a deficiência de B12 provoca sinais e sintomas que se assemelham aos encontrados nos casos de autismo. O resultado com a administração de cobalamina tem sido surpreendente¹⁵. Em suas experiências com B12 injetável, o Dr. Arnold Brenner registrou mudanças substanciais no comportamento de autistas tratados¹⁶.

Indivíduos deficientes de B12 também são mais vulneráveis às reações adversas no processo de imunização. Idosos que pretendem ser vacinados contra a pneumonia não obterão grandes resultados se estiverem com o nutriente em falta no organismo. Intervenções cirúrgicas também são contraindicadas nesse caso, especialmente se o anestésico for o N_2O (óxido nitroso) 17,18 .

Tudo leva a acreditar que, independentemente da doença – desde um câncer até uma doença autoimune – a possível falta de vitamina B12 deve ser observada. Os serviços de saúde, geralmente, subestimam o papel deletério dessa deficiência nos portadores de doenças mentais.

A lesão cerebral e o autismo, sobretudo na infância, podem ser desencadeados por essa deficiência, que constitui uma epidemia totalmente ignorada pelos profissionais de saúde¹⁹. A boa notícia é que quando diagnosticada precocemente e tratada adequadamente, a resposta é somente uma: a cura.

O processo de deficiência começa a ser detectado no fluido cérebro-espinhal, quando os níveis sanguíneos de B12 estão abaixo de 550 pg/mL^{20,21}. Isso é o suficiente para que os níveis reconhecidos como normais no soro (210-980 pg/mL) sejam alterados. Especialistas no assunto acreditam que os níveis séricos mínimos de B12 deveriam ser elevados para 600 pg/mL¹.

Apenas concluindo esse tema de vasta discussão – a deficiência de vitamina B12 é uma epidemia invisível, que não causa apenas anemia perniciosa, mas danifica inúmeras partes do corpo e contribui para a fisiopatologia de muitas doenças. Por outro lado, é fácil de ser diagnosticada e tratada. O diagnóstico precoce, por sinal, gera resultados excelentes.

Se um paciente apresenta qualquer um dos sinais e sintomas aqui descritos, o profissional de saúde deve sempre considerar a presença de deficiência de B12. Nesses casos, é necessário solicitar a dosagem da B12 no sangue e/ ou do ácido metilmalônico na urina.

Lembre-se: "O óbvio só é óbvio para o olho preparado!"

REFERÊNCIAS

- Pacholok and Jeffrey J. Stuart. Could it be B12? Ed. Sally M. Quill Driver Books, Fresno, California. 2011. 2nd edition.
- [2] Maurice Victor and Allan H. Ropper. Adams and Victor's Principles of Neurology. 2001; 7th Ed. Ch. 41 – Disease of the Nervous System due to Nutritional Deficiency.; McGraw-Hill. New York, NY. 1218-1223
- [3] Green R. Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: "nothing gold can stay." Blood. 2005; 105:910-11.
- [4] McBride J. Study cited in "B12 deficiency may be more widespread than thought". Agricultural Research Service. Website, U.S. Departament of Agriculture. 2000; August 2.
- [5] Sharar A, et al. High Prevalence and Impact of Subnormal Serum vitamin B12 levels in Israeli Elders Admitted to a

- Geriatric Hospital. Jornal of Nutrition, Health and Aging. 2001; 5:124-7.
- [6] Crane MG, et al. Studies on two total vegetarian (vegan) families. Vegetarian Nutrition: Na International Journal. 1998; 2(3):87-92.
- [7] Bissoli L, et al. Effect of Vegetarian Diet on Homocysteine Levels. Annals of Nutrition and Metabolism. 2002; 46(2):73-9.
- [8] Smith R, et al. Folate, Vitamin B12 and Serum Total Homocysteine Levels in Confirmed Alzheimer's Disease. Archives of Neurology. 1998; 55:1449-55.
- [9] Goerss JB, *et al.* Risk of fractures in patients with pernicious anemia. J Bone Miner Res. 1992; 7(5):573-9.
- [10] Espallargues M, et al. Identifying bone-mass related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature. Osteoporosis Int. 2001; 12(10):811-22.
- [11] Trojano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: Classification and Clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. Neurological Sciences. 2001; Suppl 2:S98-102.
- [12] Shilling RF, Williams WJ. Vitamin B12 deficiency: Underdiagnosed, overtreated? Hospital Practice. 1995; 15:47-54.
- [13] Sandyk R, Awerbuch GI. Vitamina B12 and its relationship to age of onset of multiple sclerosis. International Journal of Neuroscience (England). 1993; 71:93-99.
- [14] Hermesh H, *et al.* Vitamin B12 and folic acid serum levels in obsessive compulsive disorder. Acta Psychiatrica Scandinavia. 1988; 78(1):8-10.
- [15] Bhatt is cited in "Vitamin disorder may be key to autism," London Daily Telegraph. August 1995, 17.
- [16] Brenner A. Vitamin B12 and the autism spectrum, letter to physicians and parents. 1996; June 26.
- [17] Marié R-M, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. Archives of Neurology. 2000; 57:380-2.
- [18] Shilling R. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects?. JAMA. 1986; 255:1605-6.
- [19] Von Schenck U, et al. Persistence of Neurological Damage Induced by Dietary Vitamin B12 deficiency in infancy. Arch Dis Child. 1997; 77(23):137-9.
- [20] Vantiggelen CJM, et al. Assessment of vitamin-B12 status in CSF. American Journal of Psychiatry. 1984; 141(1):136-7.
- [21] Mitsuyama Y, Kogoh H. Serum and cerebrospinal fluid vitamin B12 levels in demented patients with CH3-B12 treatment-preliminary study. Japanese Journal of Psychiatry and Neurology. 1988; 42(1):65-71.

ESTABILIDADE DA VITAMINA C EM GEL DE NATROSOL®

STABILITY OF VITAMIN C GEL IN NATROSOL®

ANDRESSA DE SOUZA **CATANIO**¹, FRANCIELI MARIA IORI **LUCHEZI**², GEYSE **FREITAS**^{3*}, SUZANA ESTER NASCIMENTO **OGAVA**⁴

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 3. Orientadora. Especialista em Farmácia Magistral com ênfase em cosmetologia. Docente no curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 4. Co orientadora. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, docente do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ, coordenadora do curso de especialização em manipulação magistral da Faculdade Ingá.

* Avenida XV de Novembro, 190, Centro, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87013-230. prof.geysefreitas@uninga.edu.br

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 24/11/2015

RESUMO

A prescrição de formulações magistrais tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, em igual proporção ocorreu à preocupação com a qualidade e estabilidade dos produtos finais. A Vitamina C é um produto reconhecidamente instável, dessa forma faz-se necessário um rigoroso controle de qualidade sobre ela. O objetivo deste trabalho foi avaliar a estabilidade de géis-creme contendo a Vitamina C com ou sem o uso de conservantes em temperaturas e embalagens variadas. A análise das amostras ocorreu em tempo zero, 30,60 e 90 dias e foi observado que nenhuma das amostras apresentou alteração sob refrigeração e as amostras mais estáveis em 90 dias foram aquelas que continham o conservante Metabissulfito de Sódio acondicionada em bisnagas de alumínio. Portanto este trabalho evidenciou que para as amostras contendo Vitamina C o conservante ideal é o Metabissulfito de Sódio e a embalagem de escolha é a revestida com alumínio devendo-se manter o gel sob refrigeração. Finalmente conclui-se que tão importante quanto seguir as boas práticas de manipulação é a escolha correta de estabilizantes e embalagens de acondicionamento para as formulações.

PALAVRAS-CHAVE: Natrosol®, estabilidade, Vitamina C, antioxidante.

ABSTRACT

The prescription compounding formulations has increased exponentially in the last years, in equal proportion occurred to concerns about the quality and stability of the final products .Vitamin C is known to be an unstable product , hence it is necessary a thorough quality control over it .The objective of this study was to evaluate the stability of creme-gels containing a Vitamin C with OR without the use of preservatives in different temperatures and packaging .The Analysis of samples occurred at zero time , 30, 60 and 90 days and it was observed that none of the samples showed a change under refrigeration and most stable samples in 90 days were those that contained the preservative Sodium Metabisulfite packaged in aluminum tubes . Therefore this work showed that

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

for this samples containing Vitamin C the ideal preservative is Sodium Metabisulfite and the packaging of choice should be coated with aluminum and kept under refrigeration. Lastly it has been concluded that as important as following good manufacturing practices, is the correct choice of stabilizers and packaging for the formulations' stowage.

KEYWORDS: Natrosol[®], stability, Vitamin C, antioxidant.

1. INTRODUÇÃO

A busca crescente pela longevidade tem levado mulheres e homens alavancarem o mercado dermocosmético industrial e magistral. O mercado atento a esta procura lança a todo o momento fórmulas inovadoras para atender à demanda. Neste contexto, a vitamina C, também conhecida quimicamente como ácido ascórbico tem ganhado espaço e interesses¹.

A Vitamina C apresenta ampla atividade antioxidante podendo ser utilizada via oral e topicamente. Via oral ainda defende o organismo contra vários tipos de infecções, mantendo também a integridade das paredes dos vasos sanguíneos². Topicamente, combate os radicais livres da pele e atua concomitantemente como despigmentante, sendo desta forma considerado um bom rejuvenescedor.

A vitamina C atua ainda estimulando a formação de fibras colágenas pelos fibroblastos dérmicos independentemente da idade e em praticamente todos os tecidos corpóreos, como derme, cartilagem e ossos². Há descrição ainda de sua atuação na proliferação celular, na aceleração de cicatrização de feridas, hidratando e tonificando a derme, reduzindo assim, a duração e o grau de eritema pós *peeling*³.

A manipulação do ácido ascórbico depende de uma série de cuidados durante todo o processo magistral para garantir a estabilidade química da formulação durante todo o tempo de tratamento; tão importante quanto o

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

processo magistral é a forma de acondicionamento da formulação.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade química de formulações em gel-creme contendo Vitamina C associada a diferenciados tipos de agentes conservantes, embalagens e temperaturas.

Características químicas do ácido ascórbico e mecanismo de ação

O ácido ascórbico age em diferentes mecanismos de ação proporcionando efeitos benéficos na derme, atua na síntese de colágeno melhorando a firmeza e elasticidade cutânea, sua ação antioxidante bloqueia as reações de oxidação induzidas pelos radicais livres desempenhando função despigmentante capaz de reduzir a produção de pigmentos.

É um ativo hidrossolúvel, cristalino, termolábil², e insolúvel na maior parte dos solventes orgânicos, onde apresenta uma baixa estabilidade em soluções aquosas, oxidando facilmente em géis, géis creme e emulsões óleo e água, sendo também fotossensível na qual a energia radiante e fontes de luminosidade tanto naturais ou artificiais são capazes de afetar a estabilidade, podendo acelerar ou iniciar reações de oxido redução, alterando as características físicas e químicas do produto como odor, sabor, cor, viscosidade, pH e o teor de principio ativo³.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada fundamentou-se na preparação de géis-creme e na aplicação de alguns testes de estabilidade, nas formulações preparadas em laboratório utilizando 5% de Vitamina C pó em gel de Natrosol[®], utilizando diferentes antioxidantes, levando em consideração o material de embalagem empregado em temperatura ambiente e refrigerada.

As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia Escola da Uningá e foram produzidas em quantidade suficiente para análise em triplicata e observadas no tempo zero, 30, 60 e 90 dias, segundo o cronograma abaixo:

	08/05/2015
	15/05/2015
	22/05/2015
	29/05/2015
	03/06/2015
Verificação e análise	12/06/2015
das amostras	19/06/2015
	26/06/2015
	03/07/2015
	10/07/2015
	17/07/2015
	31/07/2015

Os materiais utilizados no preparo das amostras foram os seguintes:

Matéria prima	Lote	Fornecedor	Data de fabricação	Data de validade		
Vitamina C em pó	DY02613044225	Via Farma	04/2013	04/2016		
EDTA (Edeteatodissódico)	130128	Via Farma	01/2013	01/2016		
Metabissulfito de Sódio	51632536WO	Via Farma	10/2013	10/2015		
Ditionito de Sódio	C1589	Via Farma	05/2014	05/2016		
Nipagin	M121114	Fagron	14/11/2012	13/11/2015		
Natrosol	XH35556Z2	Emfal	13/10/2014	15/10/15		
Propilenoglicol	1900685119	Vital Química	12/05/2013	15/06/2016		
Net FS	5698F	Galena	03/05/2014	10/05/2016		

Foram preparadas quatro amostras, denominadas no trabalho como A1 e A2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme sem adição de estabilizantes); B1 e B2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de EDTA 0,2%); C1 e C2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de Metabissulfito de Sódio 0,8%) e D1 e D2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de Ditionito de Sódio 0,8%).

Todas as amostras foram preparadas em triplicata e acondicionadas da seguinte forma: A1, B1, C1 e D1 em bisnagas plásticas à temperatura ambiente e refrigeradas e A2, B2, C2 e D2 em bisnagas de alumínio à temperatura ambiente e refrigeradas. Totalizando dessa forma 48 amostras.

As amostras foram incorporadas em gel de Natrosol[®], segundo a formulação padrão da farmácia escola descrito a baixo:

Gel base de Natrosol®:

Propilenoglicol	3%
EDTA	0,2%
Nipagin	0,2%
Natrosol	1,2%
Água purificada	q.s.p

Logo após o preparo, foi adicionado Net FS[®] para a produção de gel-creme com o objetivo de melhorar a visualização das alterações que poderiam ocorrer nas amostras.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação e as discussões dos resultados serão apresentados em tabelas e imagens ecomentados em seguida. As tabelas estão apresentadas em tempo zero, após 30 dias, 60 dias e 90 dias.

Tabela 1. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C no tempo zero.

Amostras (Gel)	Consistência	Cor	Odor	pН
1	Gel creme viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
2	Gel creme viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
3	Gel crème viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
4	Gel crème viscoso	Transparente	Inodoro	3,5

Gel1 (sem estabilizante) Gel 2 (com EDTA) Gel 3 (com Metabissulfito de sódio)

Gel 4 (com Ditionito de sódio).



Figura 1. Gel creme sem estabilizante.

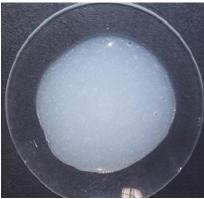


Figura 2. Gel creme com EDTA.



Figura 3. Gel creme com Metabissulfito de Sódio.



Figura 4. Gel creme com Ditionito de Sódio.

Tabela 2. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C após 30 dias.

na C após 30 dia				
Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pН
Temperatura Ambiente				
A1	Viscoso	Inodoro	Amareloclaro	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); Gel A2 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) Gel B1 (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); Gel B2 (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel C1 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel C2 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel D1 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel D2 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio).



Figura 5. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 6. Gel creme com EDTA em embalagem plástica na temperatura ambiente.

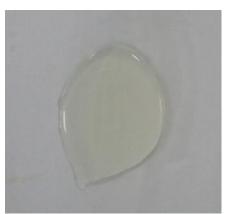


Figura 7. Gel creme com Ditionito de sódio em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 8. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura de geladeira.

Tabela 3. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C após 60 dias.

Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pН
Temperatura Ambiente				
A1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); Gel A2 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) Gel B1 (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); Gel B2 (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel C1 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel C2 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel D1 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel D2 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio).



Figura 9. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 10. Gel creme sem estabilizante em embalagem de alumínio na temperatura ambiente.

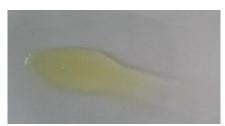


Figura 11. Gel creme com EDTA em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 12. Gel creme com Ditionito de Sódio em embalagem plástica na temperatura ambiente.

Tabela 4. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina Capós 90 dias

na C após 90 di	as.			
Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pН
Temperatura Ambiente				
A1	Liquida	Alterado	Amarelo escuro	3
A2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
B1	Liquido	Inodoro	Amarelo escuro	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Liquido	Alterado	Amarelo escuro	3
D2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); Gel A2 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) Gel B1 (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); Gel B2 (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel C1 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel C2 (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); Gel D1 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); Gel D2 (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio)

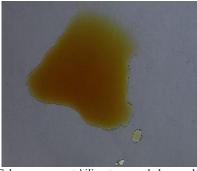


Figura 13. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 14. Gel creme com Metabissulfito de Sódio em embalagem de alumínio na temperatura ambiente.



 $\begin{tabular}{ll} Figura~15. Gel~creme~sem~estabilizante~em~embalagem~pl\'astica~na~temperatura~de~geladeira. \end{tabular}$

Os resultados obtidos demonstraram claramente o

processo de instabilidade pelas quais as preparações com Vitamina C sofreram em um período de 90 dias.

A tabela 1 exibe resultados da avaliação dos géis de Natrosol® contendo Vitamina C em diversos antioxidantes no tempo zero. Foi observado que todas as amostras permaneceram conservando o seu estado inicial, ou seja, viscosas sem alteração de coloração e sem odor. O pH foi ajustado para 3,5, pois, neste pH, segundo o Manual de instabilidade de ativos de uso tópico da Anfarmag, segunda a edição de 2012 este pH confere maior estabilidade química para a Vitamina C em gel de Natrosol® que por apresentar característica não iônica, apresenta estabilidade em ampla faixa de pH, sendo possível a incorporação de ativos de características ácidas, como a Vitamina C^{4,5}.

Na Tabela 2 temos o estudo da estabilidade no período de 30 dias, onde as amostras acondicionadas em geladeira não obtiveram nenhuma alteração em sua consistência, cor, odor e pH. Já as preparações sem estabilizante, com EDTA e comDitionito de Sódio na temperatura ambiente e embalagens plásticas sofreram modificações em sua coloração e pH. Por outro lado, as amostras acondicionadas em embalagens de alumínio em temperatura ambiente apresentaram somente uma leve alteração de pH na amostra D2.

A Tabela 3 mostra os resultados de 60 dias completos, onde a viscosidade, coloração, odor e pH das amostras refrigeradas novamente não sofrem mudanças. As amostras na temperatura ambiente, sem estabilizantes tanto nas embalagens plásticas quanto nas de alumínio sofreram alterações de coloração. As amostras com EDTA e Ditionito de sódio em embalagens plásticas obtiveram modificações na sua tonalidade e pH, enquanto que as formulações acondicionadas em bisnagas de alumínio não sofreram mudanças.

A avaliação da qualidade dos géis contendo Vitamina C em diferentes antioxidantes no período de 90 dias de acordo com a Tabela 4 demonstra que todos os géis armazenados em geladeira não sofreram alteração. Na amostra sem estabilizante armazenada em embalagem plástica em temperatura ambiente foi notada modificação na sua viscosidade tonando se líquida, de coloração amarela escura, odor alterado e redução do pH para3 indicando reações de oxidação com a Vitamina C. A amostra acondicionada em embalagem de alumínio apresentou modificação na coloração tornando gel amarelo claro e pH alterado, mostrando que a embalagem de alumínio tornou a amostra mais resistente a oxidação. Nas amostras B1 e D1 houve alteração da consistência para liquida de coloração amarelaescura, a amostra D1 teve uma leve alteração em seu pH e em seu odor. Nas formulaçõesB2 e D2 o gel manteve sua viscosidade, alterando somente sua coloração, mostrando novamente a eficácia da bisnaga de alumínio em relação à bisnaga plástica. As amostras com Metabissulfito de Sódio embisnagas de alumínio na temperatura ambiente não sofreram alterações.

4. CONCLUSÃO

Com o presente trabalho, foi possível observar o quanto o ácido ascórbico é instável em formulações em gel de Natrosol®, necessitando de cuidados tanto do consumidor quanto do manipulador.

O estudo demonstrou que géis contendo o ácido ascórbico são mais resistentes a oxidação na presença de Metabissulfito de Sódio como antioxidante, além do mais o acondicionamento deve ser feito em embalagens com revestimento de alumínio, pois terá menos contato com radiações emitidas pela luminosidade ambiente, dessa forma mantendo sua estabilidade.

É importante ressaltar que o rótulo destas formulações deve indicar a forma de acondicionamento do produto, a qual deve ser acondicionada preferencialmente sob refrigeração. Estes cuidados são indispensáveis para manter a formulação estável durante o período de validade e manter a concentração de principio ativo na fórmula, conferindo o efeito terapêutico esperado pelo paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] Adriano J, Caye MT, Rodrigues S, Silva D. Utilização da Vitamina C nas alterações estéticas do envelhecimento cutâneo. [acesso 07 jun. 2015] Disponível em: http://siaibib01.univali.br/pdf/Mariluci%20Caye%20e%20 Sonia%20Rodrigues.pdf.
- [2]Manela-Azulay M, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Filgueira AL, Perez MA. Vitamina C. An bras Dermatol, Rio de Janeiro. 2003; 78(3):265-74.
- [3] Aquino JS, Carmello LS, Felipe DF, Mirini RA. Estudo da estabilidade de géis contendo Vitamina C manipulados em farmácias da cidade de Maringá-PR. VII EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar. 2011.
- [4] Nicoletti MA, Rossi MSPN, Rossi AA. Manual de estabilidade: pH de Ativos de uso tópico. 2012; 2º edição, p. 201, Brasil, São Paulo.
- [5] Aquino JS, Felipe DF.Avaliação da estabilidade acelerada de diferentes formulações contendo Vitamina C. Revista Saúde e Pesquisa. 2014; 7(1):119-28.

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE CREMES ANIÔNICOS CONTENDO HIDROQUINONA

STABILITY TESTS IN ANIONICS CREAMS CONTAINING HYDROQUINONE

FRANCIELI MARIA IORI **LUCHEZI**¹, ANDRESSA DE SOUZA **CATANIO**², SUZANA ESTER NASCIMENTO **OGAVA**^{3*}, GEYSE **FREITAS**⁴

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 3. Orientadora. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ. Coordenadora do curso de Especialização em Manipulação Magistral da Faculdade INGÁ; 4. Co-orientadora. Especialista em Manipulação Magistral pela Faculdade INGÁ. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ

* Rua Floriano Peixoto, 1307, apto 22, Zona Sete, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87030-030. magistraluninga@hotmail.com

Recebido em 22/09/2015. Aceito para publicação em 29/11/2015

RESUMO

A hiperpigmentação da pele e o fotoenvelhecimento têm sido considerados inaceitáveis do ponto de vista estético. A hidroquinona é uma substância muito eficaz na descoloração das manchas, no entanto essa substância é muito instável e facilmente oxidada. Por esse motivo, são fundamentais cuidados especiais na sua formulação, protegendo-a da luz, da umidade e do ar e evitando dessa forma que se oxide antes de entrar em contato com a pele. Este trabalho teve por objetivo avaliar o comportamento de cremes contendo hidroquinona associada a diferentes tipos de estabilizantes, embalagens e temperaturas, por um período de 90 dias. As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia de manipulação da Farmácia Escola da Uningá. Ao todo foram produzidas quatro formulações em triplicata. Para a formação dos cremes, utilizou-se uma simples adição de componentes ao veículo base, o creme; a hidroquinona e os antioxidantes utilizados em cada formulação foram dissolvidos em propilenoglicol e sobre os mesmos foi adicionado o creme base. Os resultados indicam que as amostras contendo os estabilizantes metabissulfito de sódio e ditionito de sódio acondicionadas em bisnagas de alumínio e armazenadas em geladeira apresentaram o melhor comportamento na manutenção da estabilidade não sendo observadas alterações visíveis na coloração inicial no período de 90 dias.

PALAVRAS-CHAVE: Oxidação, estabilidade, antioxidante

ABSTRACT

The hyperpigmentation of the skin and the photoaging have been considered unacceptable from an esthetic point of view. The hydroquinone is a very effective substance for bleaching of skin blemishe, however this substance is highly unstable and easily oxidized. Therefore, special cares are fundamental in its formulation, protecting it from the light and humidity, thus avoiding that oxide before contact with skin. This study aimed to analyze the behavior of the cream containing hydroquinone associated with different types of stabilizers, packages and temperature along 90 days. The formulations were prepared in

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

the semi-solid laboratory of compounding pharmacy in "Farmácia Escola da Uningá". In this study, four formulations were produced in triplicate. To produce the creams, it were used a simple addition of components to the cream; hydroquinone and antioxidants used in each formulation were dissolved in propylene glycol and then added to the cream base. The results lead to conclude that the samples containing the stabilizers, metabisulphite and sodium dithionite packaged in aluminum tubes and stored in a refrigerator showed the best results in the maintenance of stability and visible changes were not observed in initial coloration within 90 days.

KEYWORDS: Oxidation stability, antioxidant.

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o homem tem feito tentativas em alterar artificialmente a cor da pele, através do clareamento ou escurecimento da mesma. Considerando-se as diferenças individuais, as pessoas não apresentam a mesma coloração em todas as áreas do corpo¹. A alteração da tonalidade da cor da pele, com finalidade estética, está ligada a fatores sócio/culturais dos diferentes padrões de beleza estabelecidos, que variam nas diversas regiões do mundo². A hiperpigmentação da pele e o fotoenvelhecimento têm sido considerados inaceitáveis do ponto de vista estético.

As preparações dermatológicas contendo substâncias despigmentantes, são usadas com a finalidade de tratamento para as hiperpigmentações que podem ser desencadeadas por diferentes fatores³. A hidroquinona é uma substância muito eficaz na descoloração das manchas⁴. Para que a síntese de melanina seja normalizada é só interromper o tratamento e a despigmentação se torna irreversível⁵. Portanto, durante e após o tratamento deve-se fazer o uso de bloqueadores solares⁶. Essa substância pode causar irritações na pele por ser muito instável e facilmente oxidada⁵. Por esse motivo, são fundamentais cuidados especiais na sua formulação, protegendo-a da luz, da umidade e do ar e evitando que se

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

oxide antes de entrar em contato com a pele, nesse caso o processo de oxidação só deve ocorrer após sua aplicação⁴. A hidroquinona é usada nas formas farmacêuticas de géis e cremes^{7,8}. Para as formulações que se destinam a aplicação facial a concentração utilizada é de 2 a 5%, e para aplicação no tronco ou extremidades de 6 a 10% ^{9,4}. As preparações magistrais sofrem com fatores intrínsecos que podem afetar a estabilidade de matérias-primas e do produto acabado onde os mais comuns são a hidrolise e a oxidação, além disso, habitualmente, o aumento da temperatura acelera processos de degradação química¹⁰.

Para se evitar o processo oxidativo e o escurecimento com consequente perda da ação da hidroquinona, são utilizados agentes antioxidantes nas formulações, retardando esse processo⁴. As preparações magistrais contendo hidroquinona devem também ser conservados sob refrigeração (2 a 8°C), protegidos da luz e armazenadas em recipientes hermeticamente fechados¹¹.

OH OH OH
$$+1/2 O_2$$
 enzima $+ H_2O$
Orto-hidroquinona (cor clara) Orto-benzoquinona (cor escura)

Figura 1. Reação de oxidação da hidroquinona

O antioxidante ideal deve ser incolor, atóxico, não volátil, eficaz em pequenas concentrações, termoestável, que não cause irritação, solúvel em sua forma oxidativa, compatível com os ingredientes da fórmula e com uma ampla faixa de pH¹².

Características químicas da hidroquinona e mecanismo de ação

A hidroquinona é um agente clareador cutâneo que causa diminuição da síntese de melanina (pigmento endógeno considerado principal determinante da coloração cutânea) por inibição da enzima tirosinase 13 . A substância química tem estrutura conhecida como 1,4 benzenodiol, da família do fenol que expressa como um cristal acicular branco ou incolor, possuindo uma formula molecular de $C_6H_6O_2$ e seu peso molecular é de 110,11 g/mol. Apresenta-se ponto de fusão entre 170°C a 171°C e solubilidade em água, etanol e éter etílico, praticamente solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno 14 .

Figura 2. Estrutura química da hidroquinona (Google imagens).

Este trabalho teve por objetivo avaliar a estabilidade de cremes aniônicos contendo hidroquinona associada a diferentes tipos de estabilizantes (EDTA, Metabissulfito de sódio e Ditionito de sódio), embalagens (bisnaga plástica branca leitosa e bisnaga de alumínio) e temperaturas (temperatura ambiente e geladeira), por um período de 90 dias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A. Ativos

Hidroquinona Lote: 1206209

Fornecedor: Via farma

Data de fabricação: 01/08/2012 Data de validade: 01/08/2015

B. Estabilizantes

EDTA (Edeteatodissódico)

Lote: 130128

Fornecedor: Via Farma Data de fabricação: 01/2013 Data de validade: 01/2016

Metabissulfito de Sódio Lote: 51632536WO Fornecedor: Via Farma Data de fabricação: 10/2013 Data de validade: 10/15

Ditionito de Sódio Lote: C1589

Fornecedor: Via Farma Data de fabricação: 05/2014 Data de validade: 05/2016

C. Base

Emulsão aniônica

Lanette N (Fornecedor: Fagron) – 15% / BHT (Fornecedor: Via Farma) – 0,05% / Nipazol (Fornecedor: Via Farma) – 0,05% / Glicerina (Fornecedor: Via Farma) – 5% / Nipagin (Fornecedor: Via Farma) – 0,15% / EDTA (Fornecedor: Fagron) – 0,2% / Água purificada – q.s.p.

D. Material de acondicionamento

Bisnaga de alumínio e Bisnaga de plástico branco leitoso

E. Determinação do pH

As amostras foram analisadas semanalmente com a fita de pHMacherey-Nagel.

F. Avaliação das características organolépticas

Nos cremes contendo hidroquinona 4% foram avaliadas suas propriedades organolépticas por meio da visualização e do olfato, observando com detalhe toda alteração da coloração, odor, consistência.

G. Preparo das amostras

As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia de manipulação da Farmácia Escola da Uningá. Primeiramente foi preparado o Creme aniônico (creme Lanette[®]) em laboratório, base galênica escolhida para a incorporação da Hidroquinona; em seguida procedeu-se com o pré-teste para verificar a compatibilidade do ativo à base mencionada anteriormente.

Passada a fase inicial, iniciou-se a fase de preparo das formulações testes.

Ao todo foram produzidas quatro formulações em triplicata. Para a formação dos cremes, utilizou-se a simples adição de componentes ao veículo base, o creme:

Formulação 4: Hidroquinona 4%, Ditionito de sódio 0,8% e creme base com o mínimo de estabilizante

Ao todo foram preparadas quarenta e oito bisnagas contendo 10g de creme Lanette® em cada uma delas. Sendo que doze bisnagas continham a formulação 1, doze bisnagas continham a formulação 2, doze bisnagas continham a formulação 3 e doze bisnagas continham a formulação 4.

Do total das dozes formulações, seis foram acondicionadas em bisnaga de plástico branco leitoso e as outras seis foram acondicionadas em bisnaga de alumínio. Sendo assim, três das bisnagas de plástico branco leitoso e três das bisnagas de alumínio foram conservadas em temperatura ambiente, e as outras três das bisnagas de plástico branco leitoso e três das bisnagas de alumínio foram conservadas em geladeira. As amostras foram analisadas no tempo zero, 30, 60 e 90 dias. Todas as alterações das amostras foram anotadas e fotografadas.

3. RESULTADOS

Os resultados obtidos estão apresentados sob forma de tabelas para cada um dos períodos estudados.

Tabela 1. Análise das emulsões no tempo zero.

	AMOSTRA – A				AMOSTRA – B				AMOSTRA - C				AMOSTRA - D							
	1Alumínio		1 Alumínio		1Alumínio		Plás	tico	Alun	nínio	Plás	stico	Alun	nínio	Plás	tico	Alun	nínio	Plás	stico
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB				
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA				
pН	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0				
Cor	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA				

a hidroquinona e os antioxidantes utilizados em cada formulação foram dissolvidos em quantidade suficiente de propilenoglicol e sobre os mesmos foi adicionado o creme base.

Amostra A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

Tabela 2. análise das emulsões no intervalo de 30 dias.

	AMOSTRA – A			AMOSTRA – B			AMOSTRA – C				AMOSTRA – D							
	2Alumínio		2Alumínio		Plásti	ico	Alum	iínio	Plásti	co	Alum	ínio	Plásti	co	Alum	ínio	Plásti	ico
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	ТВ	TA	TB	TA	ТВ	TA	ТВ	TA	ТВ		
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA		
pН	5,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0		
Cor	**	**	**	**	**	*	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA		

Formulação 1: Hidroquinona 4% e creme base sem estabilizante

Formulação 2: Hidroquinona 4%, EDTA 0,2% e creme base com o mínimo de estabilizante

Formulação 3: Hidroquinona 4%, Metabissulfito de sódio 0,8% e creme base com o mínimo de estabilizante

A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

Tabela 3. Análise das emulsões no intervalo de 60 dias

	AMOSTRA – A		AMOSTRA – B			AMOSTRA – C			AMOSTRA – D							
	3Alu	mínio	Plást	ico	Alumí	nio	Plástic	ю	Alun	nínio	Plást	ico	Alun	nínio	Plást	ico
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pН	5,0	4,5	5.0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0
Cor	***	**	***	***	****	**	****	**	*	*	*	*	*	*	*	*
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA

A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

As amostras contendo hidroquinona, creme Lanette[®] e EDTA, em temperatura ambiente começaram a sofrer o processo de oxidação a partir de 30 dias; a intensidade da cor aumentou ainda mais após 60 dias, chegando ao grau máximo de coloração em 90 dias, principalmente

Tabela 4. análise das emulsões no intervalo de 90 dias.

	AMOSTRA – A			AMOSTRA – B			AMOSTRA – C			AMOSTRA - D						
	4Alun	nínio	Plástic	ю	Alumí	nio	Plástic	ю	Alun	nínio	Plást	ico	Alun	nínio	Plást	tico
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pН	6,0	4,5	5,0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0
Cor	****	**	****	***	****	**	****	**	*	*	*	*	*	*	*	*
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA

Amostra A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

4. DISCUSSÃO

As análises demonstraram claramente o processo de instabilidade pelos quais as preparações com hidroquinona, sem agentes estabilizantes, sofreram em relação àquelas contendo antioxidantes.

Nas tabelas 1, 2, 3 e 4 encontram-se os resultados das quarenta e oitos amostras preparadas e acondicionadas em bisnagas plásticas e bisnagas de alumínio e conservadas em temperatura ambiente e geladeira.

Todas as amostras no tempo zero apresentaram a mesma intensidade de cor e pH 4, conforme demonstrado na tabela 1.

Nas amostras contendo hidroquinona e creme Lanette[®] sem estabilizante, em temperatura ambiente, observou-se oxidação já partir da primeira semana após o preparo, intensificando-se mais a cada semana e apresentando uma grande mudança de cor no período de 30, 60 e 90 dias respectivamente, como observado nas tabelas 2, 3 e 4. O ocorrido comprova a afirmação de Thompson¹⁵ da necessidade de adição de um antioxidante para evitar a reação de oxidação, e que este antioxidante tem que possuir propriedades ideais para o seu uso.

nos cremes acondicionados em bisnagas de alumínio e plástico que não foram conservados em geladeira. A coloração manteve-se mais intensa após 90 dias, tanto na embalagem plástica quanto de alumínio em temperatura ambiente, já em temperatura de geladeira as amostras começaram o processo de oxidação após 60 dias tanto no produto acondicionado na embalagem de alumínio quanto no acondicionado na de plástico. Essas alterações foram descritas nas tabelas 2, 3 e 4. Isso pode ter ocorrido devido a vários fatores dentre eles a oscilação de temperatura. Geralmente temperaturas elevadas aumentam a velocidade de oxidação e a refrigeração retarda esse processo; já a exposição frequente a luz aumenta essa velocidade¹⁶. O agente EDTA mostrou-se ineficaz quando usado isoladamente não conseguindo impedir que a formulação oxidasse.

As amostras contendo hidroquinona, creme Lanette[®], metabissulfitode sódio e as contendo hidroquinona, creme Lanette[®] e ditionito de sódio não apresentaram alteração da coloração até 90 dias de observação como demonstrado nas tabelas 2, 3 e 4. Estes antioxidantes conseguiram cumprir o papel de manter a formulação de hidroquinona estável durante o seu armazenamento reduzindo possíveis ações oxidativas provocadas pelo oxigênio do ar e pela incidência da luz¹⁵. Em nenhuma das formulações houve alteração de odor e consistência.

A faixa de pH mais adequado para hidroquinona é de 4,0-5,0. Cada fármaco deve ser mantido com o pH mais

próximo da sua estabilidade⁸. Em relação aos valores de pH, foram observadas mudanças mais significativas, somente na formulação contendo hidroquinona sem agente estabilizante, acondicionada em bisnaga de plástico e em temperatura ambiente conforme evidenciado nas tabelas 2,3 e 4.

5. CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, conclui-se que na ausência de antioxidantes as formulações contendo hidroquinona apresentam maior instabilidade que aquelas com algum tipo de antioxidante, tornando-se fundamental a escolha apropriada do antioxidante. Pode-se observar também que entre os três antioxidantes testados, os que apresentaram melhor capacidade de proteção foram o metabissulfito de sódio e o ditionito de sódio, pois as amostras contendo estes produtos não sofreram nenhuma alteração ao longo dos 90 dias de estudo. E a melhor embalagem de acondicionamento foi a bisnaga de alumínio conservada em temperatura de geladeira. Portanto, uma formulação contendo hidroquinona deve conter um sistema antioxidante eficiente, além de ser acondicionada em embalagem e temperatura ideal.

REFERÊNCIAS

- [01] Lee OS, Kim EJ. Skin lightening. Cosm.Toil. 1995; 110(10):51-6.
- [02] Nicoletti MA, Orsine EMA, Duarte ACN, Buono GA. Hipercromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. Cosm. Toil. (Ed. Port.), 2002; 14(3):46-53
- [03] Nicoletti et al. Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões. Revista de saúde da UnG. 2009; 3(1).
- [04] Frasson APZ, Canssi CM. Análise de qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/ RS. Ver. CiênFarm Básica Apl. 2008: 29(2):197-201.
- [05] Wille D. Substâncias utilizadas no tratamento das hiperpigmentações e avaliação de sistemas antioxidantes para a hidroquinona em diferentes bases cosmecêuticas. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. 2002.
- [06] Tagliari MP, Stulzer HK, Kelmann RG, Kuminek G, Silva MAS. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. Cosmet Toilet. 2008; 20(3):50-3.
- [07] Garcia PL. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2004.
- [08] Shimabukuet al. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. Colloq Vitae. 2009; 1(1):30-7
- [09] Souza VM. Ativos dermatológicos. 2ªed. São Paulo: Tecnopress. 2004.
- [10] Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2^a. Ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

- [11] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. 52 p. Diário oficial da República federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília-DF. 2004.
- [12] Vadas EB. Estabilidade de produtos farmacêuticos. In: Gennaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004; 1022-31.
- [13] Gardoni BLK, Sato MEO, Pontarolo R. Avaliação Clínica e Morfológica da Ação da Hidroquinona. 2004
- [14] Brasil. Farmacopéia Brasileira. 5ª edição. Brasilia: Fiocruz, vol.1 e vol.2
- [15] Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. 3ª ed. Artmed. 2013.

PREVALÊNCIA DO USO DE VASOCONSTRITORES NASAIS EM UMA UNIVERSIDADE PRIVADA: UM ESTUDO EM INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DE MARINGÁ-PR

PREVALENCE OF TOPICAL VASOCONSTRICTOR USED IN A PRIVATE UNIVERSITY:
A STUDY IN HIGHER EDUCATION INSTITUTION OF MARINGÁ-PR

NATANI CAROLINA BARBOSA DE MORAES¹, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO^{2*}

- 1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica responsável técnica da Farmácia Escola Uningá, Especialista em Farmacologia Clínica, Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.
- * Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. juliana_rocha88@hotmail.com

Recebido em 16/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

Os descongestionantes nasais são drogas com efeitos nos sintomas de doenças do trato respiratório superior alérgicas ou não. São compostos por drogas simpaticomiméticas que agem nos vasos de capacitância das conchas nasais. O alívio da obstrução nasal e a ilusão de que tais medicamentos não representam riscos graves para a saúde levam a automedicação e o abuso. Logo, o objetivo geral deste trabalho foi desenvolver estudo documental sobre a prevalência de uso de medicamentos vasoconstritores nasais a partir da observação de relatório de vendas da farmácia modelo de uma instituição de Ensino Superior. O estudo foi uma pesquisa exploratória, com coleta de dados bibliográficos e relatórios de vendas. Com esta pesquisa viu-se que, os medicamentos contendo Nafazolina tiveram um volume de venda diário em unidades acentuado entre os meses de janeiro a julho de 2015. Por intermédio dos dados coletados, compreendeu-se que o uso dos medicamentos vasoconstritores movimenta grande parte das vendas diárias do estabelecimento, o que torna os pacientes mais suscetíveis aos riscos de automedicação, abuso e consequentemente de efeitos colaterais, carecendo orientação dos profissionais de medicina e atenção farmacêutica para orientação dos ris-

PALAVRAS-CHAVE: Vasoconstritores nasais, automedicação, abuso, riscos, acadêmicos.

ABSTRACT

The nasal decongestants are drugs with effect in the symptoms of upper respiratory tract diseases, which can be allergic or not. These drugs are composed of sympathomimetic substances that act on the capacitance vessels of the nasal conchas. The relief of nasal obstruction and the illusion that such medicines do not represent serious health risks, induces to the self-medication and abuse. Therefore, the aim of this search was to develop a

documentary study about the prevalence of use of nasal vaso-constrictors drugs from the observation of sales report of a model Pharmacy of a Higher Education Institution. The study was an exploratory research, with collection of bibliographic informations and sales reports. By this research, it was found that medicines containing Naphazoline had a number of daily sales in units, accentuated between the months from January to July 2015. Through of the collected data, understood that the use of vasoconstrictors drugs moves large part of daily sales of the establishment, which makes patients more susceptible to the risks of self-medication, abuse and consequently collateral effects, needing of advice medical professionals and the pharmaceutical care for the guidance of risk and damaging effects.

KEYWORDS: Nasal vasoconstrictors, self-medication, abuse, risks, academics.

1. INTRODUÇÃO

Através da evolução da humanidade as doenças do trato respiratório alérgicas ou não sempre estiveram presentes. Diferentes medicamentos e tratamentos foram sendo desenvolvidos a partir do estudo das patologias. Isso foi preciso, pois a gripe, a rinite entre outros problemas respiratórios do trato superior, são comuns na população. Os descongestionantes nasais vasoconstritores são fármacos que vieram deste estudo visando o benefício das pessoas com problemas do trato respiratório superior^{1,2,3}.

O primeiro descongestionante nasal foi isolado da planta chinesa Ma-Huang em 1887. Esta planta contém efedrina, cujas propriedades farmacêuticas mostraram-se relevantes como descongestionantes, sendo aplicada para uso nasal em inalantes, óleos, sprays e gostas desde então. Através da história outras substâncias descongestio-

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

nantes nasais vieram a ser descobertas⁴.

Os descongestionantes nasais atualmente são divididos em três grupos químicos, sendo estes as catecolaminas, aminas não catecólicas e derivados imidazólicos. A adrenalina pertence as catecolaminas; a efedrina, a fenilefrina, a pseudoefedrina e a fenilpropanolamina as aminas não catecólicas; a nafazolina, a oximetazolina, a tetraidrozolina e a xilometazolina aos derivados imidazólicos. Todas estas substâncias estão presentes nos principais descongestionantes nasais consumidos^{4,5,6}.

A partir de ambas as divisões de classes expostas pelos autores citados se entende que, os medicamentos descongestionantes nasais nada mais são do que drogas com efeitos sobre os sintomas de doenças do trato respiratório superior alérgicas ou não. São compostos por drogas simpaticomiméticas que agem nos vasos de capacitância das conchas nasais⁵.

A administração destes fármacos traz o alívio da obstrução nasal no resfriado comum, rinite aguda ou crônica, rinite vasomotora, neoplasias, pólipos nasos sinusais, desvio de septo, sinusites, alergias do trato respiratório superior e febre. Tais contribuem para a diminuição dos sintomas obstrução que interferem na qualidade de vida das pessoas. Acontece que, seus benefícios têm tido seus fins desvirtuados, colocando em risco a saúde, quando há uso indiscriminado e prevalente^{2,7,8}.

Tal é colocado, uma vez que segundo De Lucia (*apud* DE LUCIA, 2014, p. 206), "os descongestionantes nasais conferem quase sempre um alívio rápido e certo, embora temporário, dos sintomas; por causa disso, é comum seu uso abusivo. "É importante compreender que a indicação destes fármacos é para obstrução nasal gerada por infecções agudas e mesmo quando usado para rinites crônicas, alérgicas ou não, requer-se cautela e supervisão pelos riscos de habituação, de interação medicamentosa e efeitos adversos de uso de longo prazo^{1,2,3}.

Ao respeito do uso abusivo e automedicação, Lague, Roithmann e Augusto (2013), colaboram para a comprovação da colocação acima, pois informam que, no Brasil, os descongestionantes nasais são um dos medicamentos mais procurados por pacientes que se automedicam. Há um desconhecimento dos efeitos adversos em longo prazo do uso dos vasoconstritores⁴.

A automedicação é comum no Brasil, na qual tem-se uma medicalização sem recomendação médica e orientação devida, onde as pessoas pretendem resolver seus problemas entendem as farmácias como mercados de remédios livre de riscos, quando há reações adversas e outros efeitos que precisam ser conhecidos ^{9,10,11}.

Nas farmácias e drogarias brasileiras a venda de descongestionantes nasais tópicos de forma livre chama a atenção, especialmente porque são desconsiderados os efeitos nocivos que seu uso inadequado pode trazer à saúde. Este uso é feito especialmente por pessoas com

congestão nasal, desconforto e incômodos por pessoas com doenças como rinite alérgica e demais doenças do trato respiratório superior^{2,4,12}.

O uso dos descongestionantes, somado a prevalência de automedicação praticada no país chama a atenção para a seriedade disso. É importante considerar que diferente do alegado dos poucos riscos para a saúde do uso dos vasoconstritores nasais, é relevante entender que há riscos do uso destas drogas^{7,13,14}. Exemplo tem-se em pesquisa de Zaffani *et al* (2007)¹⁵, pois em pesquisa realizada com 100 indivíduos, destes 59% usavam o medicamento além do período indicado e 32% o usavam mais de duas vezes ao dia. Estes medicamentos requerem o acompanhamento médico, mesmo quando o paciente apresenta doenças respiratórias ou alérgicas, porque o abuso ou uso inadequado tem suas consequências e as mesmas devem ser evitadas¹⁵.

Há uma disseminação do uso, hábito de super uso, entre outras situações perigosas entre os usuários de vasoconstritores nasais. Os pacientes com abuso no uso, ou automedicação, não consideram os efeitos adversos dos vasoconstritores nasais, como arritmias cardíacas, cefaléia, insônia, irritação nasal, taquicardia, perfuração de septo, espirros, zumbidos, hipertensão, depressão do SNC, retenção urinária, agitação e tremores 4,5,7,15. Não levam em conta as situações de contraindicações como para hipertensos, portadores de diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperplasia prostática. As interações medicamentosas também não são pensadas por quem se automedica, ou usa abusivamente^{4,5}. É relevante colocar que, mesmo quando prescritos, os vasos constritores nasais deve haver esclarecimento ao paciente das formas de uso correto, tempo de uso, efeitos adversos, interações medicamentosas e observar se o mesmo não apresenta nenhuma situação de saúde que se enquadre nas contraindicações. Deve-se conduzir o paciente ao uso correto dos vasoconstritores em suas patologias e esclarecer a população o risco da automedicação com tais fármacos, pois o uso prolongado induz a vasodilatação capilar, gerando efeito rebote, provocando rinite medicamentosa^{2,4,12,16}

A Nafazolina, presente em alguns descongestionantes nasais serve de exemplo dos efeitos adversos, dos problemas pelo uso prolongado e abusivo. O uso indiscriminado de descongestionantes nasais contendo Nafazolina é um exemplo da seriedade disso e da necessidade de orientação dos riscos^{6,13,17,18}. Em crianças a exposição aguda, ou doses terapêuticas inadequadas, podem gerar depressão neurológica, respiratória, bradicardia e hipotensão arterial. O uso prolongado em crianças e adultos pode gerar efeito rebote com vasodilatação reativa, com necessidade de aumento de dose, face possível dessensibilização dos receptores e lesão de mucosas. Mesmo com estas ressalvas, porém, há constante uso por crianças destes medicamentos^{13,19,20,21,22,23}.

Contudo, existe a necessidade de conscientização a respeito dos riscos de utilização de tais medicações, bem como de pesquisas que esclareçam a prevalência do uso de vasoconstritores nasais. Conhecer a prevalência de uso, especialmente sem indicação médica ou com uso prolongado é válido, para criar ações de atenção à saúde para esclarecimento dos riscos dos vasoconstritores nasais 11,13,23,24.

Frente ao exposto, a pesquisa a respeito de um tema como este mostra-se relevante. Esta pesquisa se justifica a partir do momento que busca observar a prevalência do uso dos descongestionantes nasais vasoconstritores em um grupo específico de pessoas. A pesquisa no volume de vendas serve para demonstrar o uso dos mesmos e de certa forma a intensidade do uso.

O objetivo geral deste trabalho, portanto, foi desenvolver estudo documental sobre a prevalência de uso de medicamentos vasoconstritores nasais entre estudantes a partir da observação de relatório de vendas da farmácia modelo de uma instituição de Ensino Superior.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo desenvolvido correspondeu a uma pesquisa exploratória, pois segundo Gil (2002)²⁵ "as pesquisas exploratórias têm como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a constituir hipóteses." Ou seja, estas pesquisas servem para conhecer, mas também aprimorar ideias ou intuições²⁶.

No que se refere aos métodos ou procedimentos de pesquisa, este trabalho contou com pesquisa bibliográfica e documental. A pesquisa bibliográfica foi feita com coleta de informações nas bases de dados do LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library on Line*), Bireme e livros.

Como critérios de seleção de materiais para a pesquisa, se elegeu as palavras: descongestionantes nasais; vasoconstritores nasais; prevalência de uso de vasoconstritores nasais; riscos de uso de vasoconstritores nasais; riscos de automedicação com vasoconstritores nasais. Houve critérios para anos de publicação, estabelecendo-se que o material de pesquisa bibliográfica teve no máximo 15 anos de publicação.

Quanto à pesquisa documental, esta foi realizada a partir de relatório de vendas da farmácia modelo de instituição de ensino superior de janeiro a julho de 2015. Logo, a abordagem foi quantitativa, pois com base nos dados coletados por total vendido, foram calculados.

Para a obtenção dos resultados procedeu-se a verificação do número de vendas por unidade de todos medicamentos vendidos na farmácia. Sabendo-se este total, coletaram-se dados especificamente de medicamentos vasoconstritores nasais vendidos contendo Nafazolina.

O total de vasoconstritores vendidos foram expostos

em tabela mostrando-se o total de dias que compôs cada mês analisado.

Considerou-se 28 dias para fevereiro, 30 dias para os meses de abril e junho e 31 dias para os meses de janeiro, março, maio e junho. Tendo-se as unidades vendidas de janeiro até julho de 2015, procedeu-se cálculo de média, onde dividiu-se o total geral de medicamentos vendidos pelo total de unidades de vasoconstritores vendidos. A fórmula empregada foi:

$$M = \frac{Total\ geral\ em\ unidades\ de\ medicamentos\ vendidos}{Total\ de\ vasoconstritores\ vendidos} = porcentagem$$

Mediante o cálculo encontraram-se as porcentagens das vendas no período, expondo em tabelas e gráficos os resultados.

3. RESULTADOS

Na elaboração deste trabalho o primeiro passo foi a coleta de informações nos relatórios de vendas, escolhendo-se o medicamento Nafazolina como referência para observação de vasoconstritores nasais vendidos. Para um cálculo de média de vendas adequado, respeitou-se como base de cálculo o total de dias de cada mês, expondo-se em unidade o total vendido, bem como a porcentagem vista em cada mês.

Na tabela 01 é possível verificar a porcentagem do total de vendas geral medicamentos vasoconstritores contendo Nafazolina. Os meses de março e junho apresentaram maior número em unidades vendidas em relação aos outros meses, com 56 e 55 unidades vendidas de Nafazolina respectivamente.

Tabela 01. Número total de unidades vendidas de medicamentos e do produto Nafazolina no período de janeiro a julho de 2015

MÊS	TOTAL DE DIAS DE REFERÊNCIA	TOTAL VENDIDO DE]MEDICAMENTOS (Unidades)	TOTAL VEN- DIDO DE NAFAZOLINA (Unidades)	% NAFAZOLINA
Janeiro	31	880	04	0,45
Fevereiro	28	1.227	17	1,38
Março	31	3.434	56	1,63
Abril	30	2.772	43	1,55
Maio	31	3.603	37	1,02
Junho	30	3.622	55	1,51
Julho	31	1.147	26	2,26

É importante compreender que o relatório de vendas utilizado para análise pertence à farmácia da instituição de ensino superior localizada no interior do campus, onde há períodos de férias, não apresentando um movimento semelhante as outras farmácias com fins comerci-

ais. Assim, as vendas dependem do período de aulas, especialmente pela localização da instituição que hoje é afastada da cidade, onde o fluxo de pessoas se limita aos alunos, docentes, funcionários e moradores mais próximos.

É possível verificar que os meses de março e julho tiveram uma porcentagem de venda de vasoconstritores nasal maior que os outros meses, onde no mês de julho teve uma porcentagem maior de vendas de Nafazolina (1,63%) em relação ao total de medicamentos vendidos na farmácia. Em segundo veio o mês de março, com 1,63% do total geral de medicamentos vendidos e abril, com 1,55% deste total. Na Figura 1 isso é melhor visualizado.

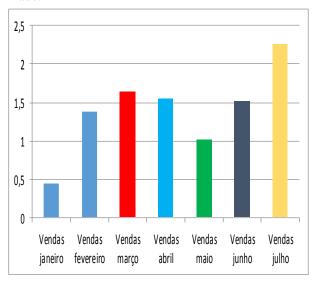


Figura 1. Porcentagem de venda mensal de Nafazolina

A média do total de Nafazolina vendida em relação ao total geral de medicamentos chama a atenção. Se for observada a Tabela 1, considerando o total de dias de cada mês onde foi coletado o total de vendas, vê-se que, todos os dias houve venda de Nafazolina, havendo meses onde por dia foram comercializados mais de um frasco de Nafazolina por dia.

4. DISCUSSÃO

Mediante os resultados encontrados na pesquisa desenvolvida, observando as vendas na farmácia da instituição de ensino superior que serviu de universo, revelou-se um acentuado total de vendas diário de medicamentos vasoconstritores. Em ambos os medicamentos pesquisados os meses com maior índice de vendas diárias foram março e junho, o que coincide com uma época quente e a transição para o período do inverno. O fato de certos períodos do ano serem mais suscetíveis a manifestações alérgicas ou gripes aparece nas Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites²⁴.

Os resultados encontrados de venda demonstraram

um alto consumo como na pesquisa de Lague, Roithmann e Augusto (2013)⁴. Estes destacaram que no Brasil os descongestionantes nasais vasoconstritores constituem uns dos medicamentos mais procurados por indivíduos adeptos da automedicação.

Lague, Roithmann, Augusto (2013)⁴ e Herberts *et al* (2006)¹³, alegam que a e facilidade de aquisição deste tipo de medicamento e o baixo custo acabam por proporcionar o uso abusivo e/ou a automedicação do mesmo. Falta o conhecimento pelas pessoas dos riscos do uso de vasoconstritores nasais sem prescrição médica^{3, 4}.

Nos meses observados a venda diária foi de mais de 01 vasoconstritor por dia, o que chama a atenção, pois como informam Herberts *et al* (2006), Wang *et al* (2009), Servidoni *et al* (2006), a automedicação é característica, bem como o consumo abusivo trazido pelo alívio que o medicamento causa nas vias aéreas do indivíduo.

Geralmente os frascos de Nafazolina tem-se a quantidade de 30ml, sendo a administração feita em gotas diretamente nas narinas. No caso de pacientes alérgicos o abuso no uso faz com que se diminua a durabilidade do frasco de 30 ml planejado para o uso normal, o que leva rapidamente a nova compra. Isto se deve provavelmente ao efeito rebote provocado pelo uso prolongado e abusivo. Tal é afirmado, porque a Nafazolina é derivado imidazolínico de ação vasoconstritora que alivia a congestão nasal, mas cuja exposição em doses terapêuticas inadequadas pode provocar efeito rebote (vasodilatação) e riscos a saúde 6.13,17,18.

Sendo assim, o uso indiscriminado de descongestionantes nasais contendo Nafazolina é algo sério requerendo orientação dos riscos. É importante entender que o médico e o farmacêutico têm o papel de esclarecer os riscos do uso abusivo, bem como as formas de uso corretas do medicamento para alívio do desconforto sem comprometimento da saúde. Estas informações prestadas são de grande valia, devido os riscos do uso destas drogas^{7, 13e 14.} Na literatura consultada se demonstra que o total diário acentuado de vendas precisa ser pensado, porque os pacientes com abuso no uso, ou automedicação, não consideram os efeitos adversos dos vasoconstritores nasais, como arritmias cardíacas, cefaléia, insônia, irritação nasal, taquicardia, perfuração de septo, espirros, zumbidos, hipertensão, depressão do SNC, retenção urinária, agitação e tremores^{4,5,7,15}

5. CONCLUSÃO

Ao final desta pesquisa viu-se que, os vasoconstritores são compostos por drogas simpaticomiméticas que agem nos vasos de capacitância das conchas nasais. Verificou-se que, a administração destes fármacos gera grande número de vendas porque traz o alívio da obstrução nasal no resfriado comum, rinite aguda ou crônica, rinite vasomotora, neoplasias, pólipos nasos sinusais, desvio de septo, sinusites, alergias do trato respiratório superior e febre e com isso, os usuários tendem a fazer uso abusivo.

Por intermédio dos dados coletados, compreendeu-se que o uso dos medicamentos vasoconstritores movimenta grande parte das vendas diárias do estabelecimento, pois a pesquisa feita em uma pequena farmácia modelo situada no interior de uma instituição de ensino superior revelou que todos os dias foram realizados vendas dos mesmos. Portanto, percebeu-se que o total de produtos vendidos é alto.

Abordar este assunto permitiu discorrer a respeito da seriedade do uso prolongado destes fármacos e da automedicação. Discutir este tema ajuda em conhecimentos importantes de atenção farmacêutica, bem como de responsabilidade de discutir os riscos da automedicação, da necessidade de orientação, da seriedade das prescrições de cada medicamento, mesmo quando este aparenta ser de baixo risco para a saúde. Demonstrou que toda a forma de medicação exige responsabilidade e conhecimento das consequências de seu uso incorreto e prevalente.

REFERÊNCIAS

- [01] Archontaki M, Symvoulakis EK, Hajiioannou JK, Stamou AK, Kastrinakis S, Bizaki AJ, Kyrmizakis DE: Increased frequency of rhinitis medicamentosa due to media advertising for nasal topical decongestants. B-ENT. 2009;5(3):159-62.
- [02] Freitas PS. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos – revisão bibliográfica. Revista On-line IPOG Especialize. Goiânia. 8.ed. 2014; (9)1.
- [03] Herberts RA. et al. Uso indiscriminado de descongestionantes nasais contendo nafazolina. Revista Brasileira de Toxicologia. 2006; (19)2:103-8.
- [04] Lague LG, Roithmann R, Augusto TAM. Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em acadêmicos de uma universidade privada do Rio Grande do Sul. Revista da AMRIGS, Porto Alegre. 2013; 57 (1): 39-43.
- [05] Lucia R. Medicamentos usados no tratamento da asma e doenças obstrutivas. In: De Lucia, Roberto (Org.). Farmacologia Integrada. 2.ed. Santa Catarina: Clube dos Autores, 2014.
- [06] Dutra RL, Antonio K, Fritzen M. Uso abusivo de descongestionante nasal – nafazolina – vendidos em farmácia comercial. In: VI Seminário de Pesquisa da Estácio e II Jornada de Iniciação Científica da UNESA. 2014. Disponível em: http://gortal.dm/estacio/br/media/4586190/anaic%2
 - http://portaladm.estacio.br/media/4586190/anais%2 0do%20vi%20spe%20e%20ii%20jic-unesa.pdf. Acesso em: 10 jun. 2015.
- [07] Balbani APS, Duarte JG, Montovani JC. Análise retrospectiva da toxicidade de gotas otológicas tópicos nasais e orofaríngeos registrada na grande São Paulo. Revista Assoc. Med. Bras. 2004; 50(4):433-8.

- [08] Wang R, et al. Síndrome do Balonamento Apical Secundário ao Uso Abusivo de Descongestionante Nasal. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo. 2009; (93)5:75-8.
- [09] Munhoz RF, Gatto AM, Fernandes ARC. Automedicação em profissionais das áreas de enfermagem e farmácia em ambiente hospitalar na cidade de São José do Rio Preto-SP. Arq. Ciênc. Saúde, São José do Rio Preto. 2010; (17)3:140-5.
- [10] Aquino DS, Barros JAC, Silva MDP. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. Ciênc. saúde coletiva. 2010; (15)5:2533-8.
- [11] Silva LAF, Rodrigues AMS. Automedicação entre estudantes de cursos da área de saúde. Revista Bras. Farm. 2014; 95(3): 961-75.
- [12] Servidoni AB, et al. Perfil de automedicação nos pacientes otorrinolaringológicos. Revista Bras. Otorrinolaringologia. 2006; 72(1):83-8.
- [13] Herberts RA, et al. Uso indiscriminado de descongestionantes nasais contendo nafazolina. Revista Brasileira de Toxicologia. 2006; (19)2: 103-8.
- [14] Ponte EV, Lima F, Aguiar GF, Goyana F, Santos MB, Cruz AA. Alterações tomográficas de seios paranasais em pacientes adultos com rinite alérgica. J. Bras. Pneumol. 2005; 31(5):421-6.
- [15] Zaffani E, et al. Perfil Epidemiológico dos pacientes usuários de descongestionantes nasais tópicos do ambulatório de otorrinolaringologia de um hospital universitário. Arq. Ciênc. Saúde. São José do Rio Preto. 2007; (14)2: 95-8.
- [16] Solé D, Sakano E. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. São Paulo. 2012; 75(6).
- [17] Zavala JAA, et al. Hemorrhagic stroke after Naphazoline exposition. Arq. Neuropsiquiatr., São Paulo. 2004; (62)3b:889-91.
- [18] Balbani APS, Santos Jr. RC, Sanchez TG, Butugan O. Um estudo sobre a prescrição de medicamentos em farmácias: sinusites. Rev Bras Otorrinolaringologia. 1996; 62(3):241-4.
- [19] Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. Rev. Bras. Epidemiol., Rio de Janeiro; 2010; (13)4:607-19.
- [20] Bricks LF. Uso judicioso de medicamentos em crianças. Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro. 2003; (79)1.
- [21] Campos HS. Gripe ou resfriado? Sinusite ou rinite? JBM. 2014; (102)1: 41-50.
- [22] Fornazieri MA, Moreira JH, Pilan R, Voegels RL. Perfuração do septo nasal: etiologia e diagnóstico. Arquivos Int. Otorrinolaringol. 2010; (14)4:467-71.
- [23] Albernaz PM. Erros da medicação nasal. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2015; (18)3.
- [24] Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2008; (74)2:6-59.
- [25] Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.
- [26] Alves M. Como escrever teses e monografias. Rio de Janeiro: Campus, 2003.

AVALIAÇÃO DOS CIRURGIÕES-DENTISTAS DE QUIXERAMOBIM SOBRE EMERGÊNCIAS MÉDICAS EM CONSULTÓRIO ODONTOLÓGICO

EVALUATION OF DENTISTS OF QUIXERAMOBIM ON MEDICAL EMERGENCIES IN DENTAL OFFICE

JÉSSICA ALMEIDA **SANTIAGO**¹, ROQUE SOARES MARTINS **NETO**², VALTHIERRE NUNES DE **LIMA**^{3*}, SORMANI BENTO FERNANDES DE **QUEIROZ**⁴, ABRAHÃO CAVALCANTE GOMES DE SOUZA **CARVALHO**⁵, OSVALDO **MAGRO-FILHO**⁵

1. Cirurgiã-Dentista pela Faculdade Católica Rainha do Sertão – Quixadá-CE; 2. Acadêmico do Curso de Odontologia da Faculdade Católica Rainha do Sertão - Quixadá-CE; 3. Cirurgião-Dentista, Especialista em CTBMF pela UNIPÊ João Pessoa-PB; Mestrando em CTBMF pela UNESP Araçatuba-SP; 4. Cirurgião-Dentista, Residência em CTBMF pela UNESP Araraquara-SP; Mestre em Patologia Oral pela UFRN Natal-RN; 5. Cirurgião-Dentista, Mestre e Doutor em CTBMF pela UNESP Araçatuba-SP.

Recebido em 08/09/2015. Aceito para publicação em 05/11/2015

RESUMO

Situações emergenciais na prática odontológica podem ocorrer de modo imprevisível. As complicações variam desde episódios simples até casos que ameaçam a vida do paciente. É obrigação do Cirurgião-Dentista conhecer as emergências e saber atuar nas mesmas. O objetivo deste trabalho foi investigar o conhecimento dos CDs de Quixeramobim sobre as emergências médicas possíveis de ocorrer em consultório odontológico. O estudo contou com uma amostra de 42 Cirurgiões-Dentistas atuantes na região supracitada, além de 20 alunos de primeiro semestre, 20 alunos de último semestre e 11 professores de graduação. Os dados foram obtidos através de um questionário contendo perguntas objetivas e subjetivas, sendo os resultados apresentados por meio de gráficos e tabelas, com a posterior análise estatística dos dados. Com relação ao conhecimento sobre as emergências dentro das limitações da metodologia aplicada, os CDs da região apresentaram mesmo nível de conhecimento que os professores e alunos formados da FCRS. No entanto, os profissionais não dispõem de equipamentos para conduzir uma emergência médica em seus ambientes de trabalho, podendo concluir neste estudo que os CDs sabem da importância do conhecimento de emergências médicas, porém os autores sugerem a necessidade de cursos práticos para o melhor treinamento dos profissionais da região.

PALAVRAS-CHAVE: Emergências médicas, Odontologia, conhecimento

ABSTRACT

Emergencies in dental practice can occur unpredictably. The complications range from simple episodes to cases that threaten the patient's life. It is the obligation of the Dental Surgeon (DS) to know these emergencies and how to act on them. The

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

objective of this study was to investigate the DSs of the Quixeramobim city on medical emergencies likely to occur in dental clinic. The study involved a group of 42 Dentists working in this region, as well as 20 students of the first semester and 20 of the last semester of graduation, and 11 teachers of the Catholic College Backland's Queen (CUBQ or FCRS) Dentistry School. Data were collected through an objective and subjective questionnaire and the results are shown through graphics and tables, with the subsequent statistical analysis. Regarding to the knowledge about emergencies, within the limitations of the methodology applied, the DSs of the region showed the same level of knowledge that teachers and alumni of FCRS or CUBQ. However, professionals do not have the equipment to conduct a medical emergency care in their work environments and this study can conclude that DSs know the importance of medical emergencies knowledge, but the authors suggest the need of practical courses for better training of the professionals in the region.

KEYWORDS: Medical emergencies, dentistry, knowledge

1. INTRODUÇÃO

As situações de emergência médica na prática odontológica, embora não sejam comuns, podem ocorrer de modo imprevisível, sem obedecer a regras ou padrões definidos. As complicações sistêmicas podem variar desde episódios mais simples até casos ameaçadores à vida do paciente. O Cirurgião-Dentista tem, portanto a obrigação de atuar nessas intercorrências 1.2.3

O estresse e a ansiedade do paciente diante da consulta com o CD são os principais desencadeadores de urgências e emergências em consultório odontológico, respondendo por cerca de 75% dos casos⁴.

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

^{*} Rua José Bonifácio, 860, Apto 51, Vila Mendonça, Araçatuba, São Paulo, Brasil. CEP: 16015-050 valthierre@gmail.com

A maior expectativa de vida, observada atualmente, aumentou a procura de tratamento odontológico por pacientes portadores de doenças sistêmicas, como: diabéticos, hipertensos, cardiopatas, asmáticos ou portadores de desordens renais e hepáticas. Embora qualquer indivíduo possa apresentar um quadro de emergência, essas condições sistêmicas predispõem os pacientes a essa situação⁵.

Existem certos fatores de risco que tornam o paciente mais propenso a desencadear um episódio emergencial. São eles: a idade (muito jovens ou muito idosos apresentam maiores riscos), obesidade, sedentarismo, alcoolismo e tabagismo. A habilidade da medicina em manter indivíduos com doenças sistêmicas sob controle e a crescente variedade de drogas que os CDs administram em seus consultórios potencializam esses epis**ódi**osim estudo foi realizado dois levantamentos epidemiológicos com 4.309 dentistas americanos, os quais relataram 30.608 episódios de emergências médicas durante um período de 10 anos. A maioria dos casos estava associada à falta de controle do estresse e os episódios mais comuns foram de síncope vasopressora, lipotímias, hiperventilação e alterações cardiovasculares. O estudo também revelou que a maioria das emergências médicas (54,9%) ocorreu durante ou logo após a anestesia local, etapa do tratamento considerada como a mais estressante para a maioria dos pacientes⁸. Outros autores analisando alguns dados levantados nos EUA, concluíram que pode e deve ocorrer uma emergência por ano em cada consultório odontológico⁹.

É unanimidade entre os autores que a prevenção é prioridade no manejo emergencial. Uma avaliação pré-operatória bem realizada previne cerca de 90% das emergências em consultório odontológico⁸. É de grande importância a realização de uma correta anamnese, que forneça informações sobre a presença de enfermidades sistêmicas, bem como o controle sobre a doença e o uso de medicamentos. É necessária também a identificação experiências desagradáveis em atendimentos anteriores, bem como descobrir se o paciente é alérgico a alguma substância química⁵. A anamnese e o exame clínico quando bem dirigidos, são essenciais para um diagnóstico preciso e um plano de tratamento adequado, que esteja de acordo com as necessidades de cada paciente é de essencial importância para o diagnóstico da sua condição sistêmica. O registro e acompanhamento dos sinais vitais (pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca e respiratória) servem de referência para indicar o estado físico e emocional do paciente em cada consulta, o que permite ao CD decidir se o tratamento poderá ser real Azado idea açõres a serpergenciais podem aparecer de diversas maneiras, podendo ser de natureza cardíaca, natureza pulmonar, origem vascular, origem metabólica e origem alérgica¹¹.

No ADA Council on Scientific Affairs (2002) foi avaliado que providenciar um SBV (Suporte Básico de Vida) efetivo ao paciente é o primeiro e mais importante passo no gerenciamento de uma emergência médica. Desta forma, tanto o CD como a equipe de suporte ter um treinamento constante para manusear certos medicamentos, acessórios e equipamentos empregados nas emergências. Não cabe ao cirurgião-dentista fazer o diagnóstico de doenças sistêmicas, mas como profissional da área da saúde é seu dever prevenir, reconhecer e tratar inicialmente as emergências que possam vir a ocorrer no ambiente de trabalho. E, com isso, manter a salvo a vida do paciente até a chegada do serviço médico especializado^{12,13}. Esse trabalho consiste em uma avaliação do grau de conhecimento e preparo de estudantes, professores e cirurgiões -dentistas de uma região do interior do Estado do Ceará.

Dessa forma, nossos objetivos foram avaliar o conhecimento dos Cirurgiões-Dentistas da Microrregião do Sertão Central Cerense sobre as emergências médicas possíveis de ocorrer em consultório odontológico. Identificar a prevalência das emergências no consultório e quais a emergências mais frequentes; Identificar a presença de aparelhos e medicamentos necessários em emergências médicas acessíveis nos consultórios; Avaliar o conhecimento a cerca da etiopatogenia, diagnóstico e conduta clínica prevenção, emergências médicas em consultório odontológico e a relevância do tema do ponto de vista Cirurgiões-Dentistas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consta de uma pesquisa de campo em humanos, com natureza observacional e exploratória, apresentando uma abordagem quantitativa-descritiva. É um estudo longitudinal e transversal, com finalidade aplicada. O presente estudo foi desenvolvido na Microrregião do Sertão de Quixeramobim, que pertence à Mesorregião dos Sertões Cearenses, no estado do Ceará. Possui uma área total de 11.940,207 km² e sua população foi estimada em 2010 pelo IBGE em 266.167 habitantes. A área está dividida em sete municípios, os quais: Banabuiú, Boa Viagem, Choró, Ibaretama, Madalena, Ouixadá e Ouixeramobim.

População e Amostra: A população estudada foi representada por 42 Cirurgiões-Dentistas atuantes nos seis dos sete municípios supracitados. Como critérios de inclusão: Cirurgiões-Dentistas devidamente registrados no CRO; Profissionais atuantes no serviço público e serviço privado. Como critério de exclusão: Cirurgiões-Dentistas da região que estiverem inativos; Cirurgiões-Dentistas que se recusaram a participar da pesquisa.

Para controle negativo da pesquisa, foram incluídos indivíduos leigos sobre o assunto, foram eles os discentes do 1° semestre do curso de odontologia da FCRS. Um grupo de Cirurgiões-Dentistas com maior capacitação também participou da pesquisa, servindo de referência e controle positivo do projeto. Foram eles, os docentes das disciplinas de Emergência, Clínica Cirúrgica, Endodontia e Clínica Infantil da FCRS (Faculdade Católica Rainha do Serão). Também para controle positivo do estudo foram incluídos os discentes do 8° semestre do curso de odontologia da FCRS.

Os dados foram coletados de agosto a outubro de 2012. Para a coleta de dados foi utilizado um questionário, contendo questões objetivas e subjetivas pertinentes ao objetivo proposto neste estudo, a coleta foi realizada após autorização dos participantes pelo termo de consentimento livre e esclarecido que acompanhou o questionário e foi assinado simultaneamente ao seu preenchimento.

Análise de dados

Depois de aplicados os questionários, os dados foram tabulados para análise descritiva e, posteriormente submetidos a um estudo estatístico, de acordo com a análise de multivariância de ANOVA (Analysis Of Variance between groups), utilizando o software Sigmastat 3.1®.

Aspectos éticos

Este estudo foi elaborado seguindo os princípios da Resolução nº 196-96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), sobre pesquisa envolvendo seres humanos a qual foi submetida à apreciação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Católica Rainha do Sertão, tendo sido aprovado sob o número 20120047, no dia 27 de junho de 2012.

3. RESULTADOS

Foram entrevistados 93 indivíduos: 42 Cirurgiões-Dentistas, 11 professores de graduação, 20 alunos do primeiro semestre e 20 alunos do último semestre, sendo os últimos três grupos vinculados ao Curso de Odontologia da FCRS.

Com relação à ocorrência de episódios emergenciais nos consultórios odontológicos, 41.09% dos participantes declarou já ter se deparado com algum caso, enquanto 50.68% nunca presenciou nenhuma intercorrência. É importante destacar que 8.21% dos entrevistados relataram ocorrências que são consideradas como urgências, e não emergências, não sendo estas incluídas na pesquisa. Dentre os episódios citados, encontrou-se que o tipo de emergência mais frequente durante o atendimento odontológico é a lipotímia, tendo sido citada por 15% dos entrevistados. Em seguida aparecem a síncope, que foi mencionada por 11% dos

respondentes e a hipoglicemia, com 9% de ocorrência (Tabela 1).

Tabela 1 - Tipo e quantidade de episódios emergenciais distribuídos por grupos

Tipo de			
Emergência	Professores	Alunos do 8º Semestre	Profissionais
Crise			
Hipertensiva	1	1	4
Hipoglicemia	2	2	3
Hiperventileão	.0	0	1
Alergia ao anestésico	0	0	1
PIT	0	0	1.
Lipotimia	3	0	8
Hemorragia	3	0	8
Síncope	2	0	6
Crise Hipotensiva	0	0	2
Reação alérgica mediata	1	0	0

FCRS, 2012

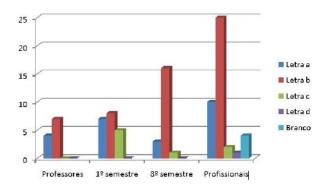


Figura 1. Conhecimento dos entrevistados sobre Suporte Básico de Vida. Fonte: FCRS, 2012.

No quesito presença de aparelhos e medicamentos necessários em emergências médicas no ambiente de trabalho (Tabela 2), o equipamento com maior prevalência foi o esfignomanômetro e estetoscópio (77.35%). Em seguida, aparecem os ansiolíticos e equipamento de sucção, cada um com 33,96%. Logo após, está adrenalina, que foi citada por 30.18% dos respondentes.

Quando questionados sobre a realização de algum curso sobre emergências, 28.30% dos participantes

Tabela 2 – Materias e equipamentos presentes no ambiente de trabalho

8	33
~	
3	7
1	1
4	3
2	16
5	11
4	4
5	8
5	13
2	2
	4 5 5

FCRS, 2012

responderam que sim e 69.81% que não. Com relação a vontade de realizar um curso, 83.87% dos respondentes responderam que sim e 15.05% que não, tendo 1.88% sem resposta.

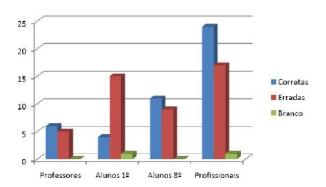


Figura 2. Conhecimento dos entrevistados com relação aos sinais e sintomas da Angina Pectoris. Fonte: FCRS, 2012.

Na avaliação do conhecimento dos entrevistados sobre as condutas iniciais diante de uma emergência médica, o grupo com maior aproveitamento foi o do 8º semestre, com 90% de acerto e 10% de erro. Em seguida, aparece o grupo dos professores, que exibiu 72.72% de questões certas e 27.27% de questões erradas. O grupo dos profissionais apresentou 52.38% de acerto e 47.61% de erro. Por último apareceu o grupo do 1º semestre com 40% de acerto e 60% erro.

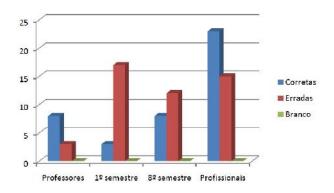


Figura 3. Conhecimento dos entrevistados a cerca da conduta para Hiperventilação. Fonte: FCRS, 2012.

Quando questionados sobre o Suporte Básico de Vida, observou-se que no grupo dos professores, 63.63% marcaram a opção correta e 36.36% marcaram a opção errada. Daqueles que erraram 100% marcou a mesma opção, demonstrando grande duvida sobre as duas alternativas. O grupo do 1º semestre apresentou 35% de acerto e 65% de erro, enquanto o grupo do 8º semestre mostrou 80% de questões certas e 20% de questões erradas. Neste grupo 75% daqueles que erraram, marcaram a mesma opção. Já o grupo dos profissionais demonstrou 59.52% de acerto, 30.94% de erro e 9.52%

sem resposta. Daqueles que erraram 76.92% marcou a mesma opção, evidenciando ainda mais a dúvida sobre este tema (Figura 1).

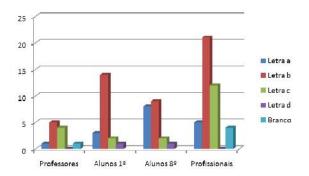


Figura 4. Conhecimento dos entrevistados quanto às possíveis causas de Crise Asmática. Fonte: FCRS, 2012.

Perguntados sobre qual a relevância do entendimento de emergências médicas para os entrevistados, em uma escala de 0 a 10, 56.98% dos participantes marcou o nível 10; seguido pelos níveis 9 e 7, cada um com 9.67% de escolha. Adiante aparece o nível 4 (5.67%) e nível 6 (5.37%). Em última escala aparecem os níveis 5 e 8, cada um com 4.3% e o nível 3, com 3.2% de escolha.

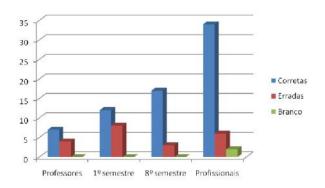


Figura 5. Conhecimento dos entrevistados sobre os sinais e sintomas da Hiportensão. Fonte: FCRS, 2012.

As figuras 2 a 9 reúnem os resultados das respostas dos entrevistados às questões sobre situações emergenciais específicas, como lipotimia e crise hipertensiva, por exemplo.

Para a análise estatística dos resultados, foi realizado o teste de normalidade da amostra, seguido da análise de variância de ANOVA através do software Sigmastat 3.1®. Os resultados revelaram que houve diferença estatística entre os grupos, com o valor de p<0,001. Em seguida, os grupos foram avaliados de forma pareada segundo o teste de Holm-Sidak, onde se observou diferença estatística significativa entre os grupos professores e alunos do 1º Semestre, alunos do 8º semestre e alunos do 1º semestre, e profissionais e

alunos do primeiro semestre. No entanto, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de professores, alunos do 8º semestre e profissionais.

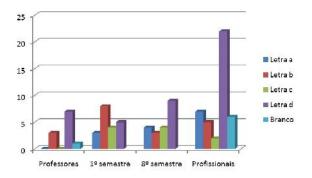


Figura 6. Conhecimento dos entrevistados sobre as possíveis causas da Síncope. Fonte: FCRS, 2012.

4. DISCUSSÃO

A ocorrência de emergências médicas em consultório odontológico não é considerada comum. Porém, em um estudo realizado observou-se que 63.20% dos profissionais entrevistados já esteve diante de alguma intercorrência durante o atendimento. No presente estudo, de um total de 42 CDs entrevistados, pouco menos da metade (45.23%) esteve diante de um episodio emergencial durante a atuação, demonstrando que a ocorrência de emergências em consultórios odontológicos não é rara.

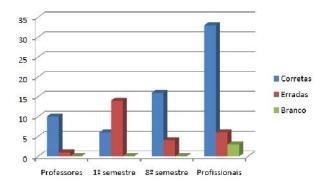


Figura 7. Conhecimento dos entrevistados a cerca dos sinais e sintomas da Lipotimia. Fonte: FCRS, 2012.

De todas as emergências citadas pelos participantes da pesquisa, a lipotímia e a síncope foram as intercorrências mais nomeadas, ratificando que a síncope e a lipotímia são as situações emergenciais que mais ocorrem em consultório odontológico⁹. Depois dessas, aparecem hipoglicemia, hemorragia, crise hipertensiva, hiperventilação, alergia ao anestésico, distúrbio neurovegetativo (DNV), crise hipotensiva e reação

alérgica mediata, estando estas dentre as emergências mais citadas pela literatura, com exceção do DNV, que não foi citada em nenhuma outra pesquisa utilizada como referência para o trabalho.

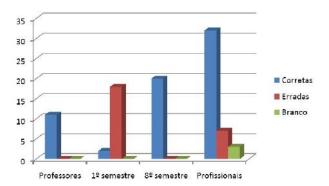


Figura 8. Conhecimento dos entrevistados sobre as manifestações da Reação Alérgica. Fonte: FCRS, 2012.

Grande parte das emergências que ocorrem em ambiente odontológico pode ser evitada, dependendo do conhecimento do CD. E quando as mesmas ocorrem, alguns procedimentos simples podem ser realizados para evitar complicações e salvar vidas. Por isso é importante que o profissional mantenha-se atualizado através de cursos sobre emergências médicas e SBV. Em um estudo observou-se que 56.60% dos participantes da pesquisa realizou treinamento em SBV.6 No presente estudo, apenas 21.42% dos profissionais afirmou ter realizado um curso sobre emergências médicas, porém a grande maioria (78.57%) alegou vontade de realizar um treinamento. Nota-se que há consciência entre os CD que o conhecimento sobre emergências é importante, porém não há a manifestação prática para que esse treinamento ocorra.

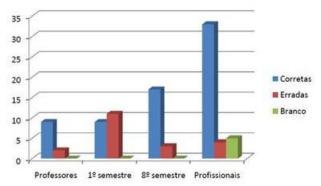


Figura 9. Conhecimento dos entrevistados sobre a manobra de Heimlich. Fonte: FCRS, 2012.

Cada consultório odontológico deve ter um kit de emergência básico que contenha drogas e equipamentos adequados para as diversas intercorrências que possam surgir durante o atendimento¹³. Neste estudo, foi observado que a presença desses materiais foi bastante

variada, no entanto, na maioria das vezes havia um baixo índice destes equipamentos e medicamentos nos Equipamentos trabalho. ambientes de esfignomanômetro e estetoscópio foram citados por 78.57% dos entrevistados, ansiolíticos por 30.95%, adrenalina por 26.19% e glicose por 19.04%. Enquanto broncodilatadores apareceram com 9.52% e os antihipertensivos, antialérgicos e antihemorrágicos, apenas com 4.76%. A presença desses materiais no consultório deixa o CD mais confiante ao atender um paciente potencialmente emergencial, pois o profissional saberá que ao ocorrer uma emergência, facilmente poderá conduzi-la.

Todo dentista deve ser capaz de reconhecer uma situação emergencial que coloque seu paciente em risco¹⁴. Em um estudo observou-se que 61.50% dos participantes não se julgaram capacitados para diagnosticar uma emergência médica em seu ambiente de trabalho.⁶ Nesta pesquisa, quando se perguntou sobre o diagnóstico de certas emergências, observou-se que 57.14% dos CDs entrevistados seriam capazes de reconhecer um episódio de Angina Pectoris; 80.95% diagnosticariam a Hipotensão arterial, 78.57% seriam capazes de identificar episódios de Lipotímia e 76.19% saberiam identificar a Reação Alérgica.

O Cirurgião-Dentista pode evitar a ocorrência de emergências modificando a maneira como o tratamento é oferecido¹. Para que esse tratamento seja modificado torna-se necessário que o profissional conheça as emergências, bem como os fatores que a provocam. Ao se questionar sobre a causa de determinadas emergências, verificou-se que 50% dos CD entrevistados conhecem as possíveis causas de uma Crise Asmática e 52.38% sabem as possíveis causas da Síncope.

Todos os profissionais da área da saúde, inclusive os CDs, devem estar bem preparados para atender e colaborar em casos de emergências médicas¹⁵. Foi realizado um estudo onde 76,9% dos cirurgiões-dentistas não se sentem preparados para solucionar uma emergência no consultório odontológico¹⁶. Através desta pesquisa, observou-se que 56.60% dos CDs entrevistados conhecem quais as condutas iniciais a serem realizadas em todas as emergências; 54.76% saberiam atuar diante de um quadro de Hiperventilação; 78.57% saberiam conduzir um caso de Obstrução de vias aéreas e 59.52% conhecem as condutas do SBV.

5. CONCLUSÃO

Dentro das limitações da metodologia aplicada, os cirurgiões-dentistas da região do sertão de Quixeramobim apresentaram nível de conhecimento a cerca de emergências médicas no consultório odontológico semelhante aos professores da FCRS e semelhante aos alunos formados pela instituição. No entanto, os profissionais da região não dispõem de equipamentos

para conduzir uma emergência médica em seus ambientes de trabalho. Finalmente, foi possível constatar no presente estudo que os CDs sabem da importância do conhecimento de emergências médicas, porém os autores sugerem a necessidade de cursos práticos para o melhor treinamento dos profissionais da região.

REFERÊNCIAS

- Marzola C, Griza GL. Profissionais e acadêmicos de odontologia estão aptos para salvar vidas? JAO – Jornal de Assessoria ao Odontologista. 2001
- [2] Monazzi MS, et al. Emergências e urgências médicas: Como proceder? Revista Gaúcha de Odontologia, Porto Alegre. 2001; 49(1):7-11.
- [3] Hupp JR. Prevenção e tratamento das emergências médicas. In: PETERSON LJ, et al. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005; 2:03-43.
- [4] Malamed SF. Sedation and safety: 36 years of perspective. Alpha Omegan. 2006; 99(2):70-4.
- [5] Andrade ED, Ranali J. Emergências Médicas em Odontologia. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas. 2004
- [6] Caputo IG. Emergências médicas em consultório odontológico: implicações éticas e legais para o cirurgião-dentista. Piracicaba: Unicamp, 2009. 105f. Dissertação (Mestrado) –Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, São Paulo. 2009
- [7] Monego ET, Jardim PC. Determinantes de risco para doenças cardiovasculares em escolares. Arq Bras Cardiol. 2006; 87:37-45.
- [8] Malamed SF. Managing medical emergencies. The Journal of the American of the Dental Association, Chicago. 1993; 124(8):40-53.
- [9] Del Fiol FS, Fernandes AV. Emergências Médicas em Consultório Odontológico. Revista ABO Nacional, São Paulo. 2004; 12(5):314-8.
- [10] Malamed SF. Knowing your patients. The Journal of the American of the Dental Association, Chicago. 2010; 141(5):01-7.
- [11] Saef SH. Assessment of the medical emergency. Dental Clinics of North America. n.3,vol.39,jul, p.487-499, 1995
- [12] Malamed SF. Emergency medicine in pediatric dentistry: preparation and management. Journal of the California Dental Association, Sacramento. 2003; 31(10):749-55.
- [13] Hass DA. Preparing dental office staff members for emergencies: developing a basic action plan. The Journal of the American of the Dental Association, Chicago. 2010; 141(5):8-13.
- [14] Morrison AD, Goodday RHB. Preparing for medical emergencies in the dental office. J Can Dent Assoc. 1999; 65(5):284-7
- [15] Gonzaga HFS, et al. Evaluation of knowledge and experience of dentists of São Paulo state, Brazil about cardiopulmonary resuscitation. Brazilian Dental Journal, Ribeirão Preto. 2003; 14(3):220-2.
- [16] Santos JC, Rumel D. Emergência médica na prática odontológica no Estado de Santa Catarina: ocorrência, equipamentos e drogas, conhecimento e treinamento dos cirurgiões-dentistas. Ciência & Saúde Coletiva. 2006; 11(1):183-90.

REABILITAÇÃO EM ÁREA ESTÉTICA COM MÚLTIPLOS DIASTEMAS, UTILIZANDO LAMINADOS CERÂMICOS: RELATO DE CASO CLÍNICO

REHABILITATION AESTHETIC AREA WITH MULTIPLE DIASTEMA, USING CERAMIC LAMINATES: CASE REPORT

GISLAINE DA SILVA DE **SOUZA**¹, LAURO DE SOUZA RODRIGUES **FILHO**², PATRICIA SARAM **PROGIANTE**³, CLEVERSON DE OLIVEIRA DA **SILVA**⁴, FABIANO CARLOS **MARSON**⁵

- 1. Acadêmica do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Mestrando em Prótese da Faculdade Ingá; 3. Professora do Mestrado da Faculdade Ingá;
- 4. Professor do Mestrado da Faculdade Ingá; 5. Professor do Mestrado em Prótese da Faculdade Ingá

Recebido em 25/08/2015. Aceito para publicação em 09/11/2015

RESUMO

Os laminados cerâmicos são uma boa alternativa para pacientes com alta exigência estética, pois seu resultado final, é bem próximo ao natural, devolvendo ao paciente um sorriso funcional e harmônico, além de ser biocompatível, durável e ter uma excelente propriedade óptica. A estética na sociedade atual é de extrema importância, visto que interfere no convívio social e na satisfação pessoal do indivíduo. A odontologia em contrapartida vem se aprimorando cada vez mais, buscando técnicas e materiais que proporcionem um ótimo resultado, satisfazendo tanto o profissional como o paciente. O objetivo desse trabalho foi mostrar uma reabilitação em área estética com vários diastemas utilizando laminados cerâmicos, com o intuito de restituir um sorriso harmônico e funcional ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Estética, diastema, cerâmica.

ABSTRACT

Ceramic laminates are a good alternative for patients with high aesthetic requirement, because its final result is very close to natural, returning to the patient a functional and harmonious smile, in addition to being biocompatible, durable and have an excellent optical property. The aesthetics in today's society is of utmost importance, since it interferes in social life and the individual's personal satisfaction. Dentistry in balancing item has been improving more and more, searching techniques and materials that provide a great result, satisfying both the professional and the patient. The aim of this study was to show a rehab in cosmetic area with several diastemas using ceramic laminates, in order to restore a harmonious and functional smile to the patient.

KEYWORDS: Esthetics, diastema, ceramics.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

1. INTRODUÇÃO

A agenesia do lateral superior é um dos fatores que causam os diastemas, cerca de 2% da agenesia acontece na dentição permanente, podendo ser uni ou bilateral, sendo mais corriqueiro a agenesia bilateral, causando insatisfação do paciente, interferindo na estética do sorriso além de causar problemas funcionais¹.

A aparência nos tempos atuais tornou-se necessária e implica na auto estima e bem estar do paciente². A estética hoje na sociedade moderna, é um fator primordial. A beleza do sorriso e da face como um todo está relacionada com a boa convivência do indivíduo em sociedade³. Podendo afirmar que um sorriso harmônico é de extrema importância para a beleza e satisfação pessoal. Visto isso, a odontologia tem-se aprimorado cada vez mais buscando a satisfação do paciente, devolvendo-lhe um sorriso estético e funcional². Isso só é possível devido ao avanço também dos materiais odontológicos, que nos permite uma reprodução mais fidedigna das características naturais das estruturas dentárias².

Na odontologia atual os laminados cerâmicos vêm ganhando destaque devido a longevidade clínica, biocompatibilidade e suas excelentes propriedades ópticas. Possui uma ótima adesão quando o seu preparo se localiza apenas em esmalte e quando o agente de cimentação e o tratamento da superfície também são adequados⁴. Com a alta exigência estética, é preciso investir em materiais que proporcionem tal resultado, a cerâmica é um desses materiais, e vem ganhando destaque por sua aparência próxima ao natural⁵. A combinação ótica de esmalte e dentina nos dentes naturais é incomparável, em uma análise biomecânica a resina composta tem características mais próximas da dentina, enquanto a cerâmica tem características mais próximas do esmalte. Por tanto

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

^{*} Rua, Syrio Uille, 33, Peabiru, Paraná, Brasil. CEP:87.250.000 gislaine_silva86@hotmail.com

para fechamento de diastemas onde o intuito é confeccionar uma superfície vestibular do dente mais agradável sem alteração significativa na cor, a cerâmica é uma boa indicação^{6,7}.

Esse tratamento indireto vem ganhando cada vez mais adeptos graças ao avanço dos materiais incluindo os cimentos⁶. Para essa reabilitação em área estética, o sistema IPS e.max é uma ótima escolha, visto que, é indicado para restaurações estéticas, onde se busca mais naturalidade dentária⁸.

O objetivo deste trabalho foi mostrar uma reabilitação em área estética com presença de diastemas utilizando laminados cerâmicos, com o intuito de restituir um sorriso harmônico e funcional ao paciente.

2. RELATO DE CASO

Paciente G.S, do gênero masculino, 43 anos de idade, procurou atendimento odontológico com queixa principal dos espaços entre os dentes anteriores. No exame clínico foi diagnosticado agenesia dos elementos 12 e 22 e diastemas entre os elementos 13, 11, 21 e 23. Após a anamnese, exame clínico e radiográfico, foi realizado o plano de tratamento, propondo a confecção de laminados cerâmicos livres de metais nos elementos 14, 13, 11, 21, 23 e 24, utilizando o sistema IPS e.max.

Foi selecionado as moldeiras do arco superior e inferior então realizado a moldagem inicial com silicone por condensação (Precise-Dentsply), em um único passo, leve e pesado junto, associado com fotografias para melhor comunicação com o laboratório, com o objetivo de fazer o enceramento diagnóstico dos dentes superiores anteriores (11,13,14,21,23 e 24).



Figura 1. Visão inicial de como é o sorriso do paciente, mostrando os diastemas nos dentes superiores anteriores.

A partir dos enceramentos feitos, foi confeccionado uma guia de mock-up com silicona de condensação (Zetaplus / Zhermach) copiando toda a anatomia do enceramento, reproduzido nos elementos dentários com resina bisacrílica (ProtempTM 4- 3M). Com a aprovação do paciente, foi feito o plano de tratamento, sendo 6 laminados cerâmicos, à base de dissilicato de lítio (e.max, Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein). Com material fluido e denso, foi copiado novamente o enceramento para confecção de duas guias de orientação que foram recortadas uma no sentido cervico/ incisal e outra no

sentido mesio/ distal para orientar a quantidade de desgaste necessário. Com essas guias prontas e posicionadas na boca do paciente, foi realizado os preparos com a broca 2135 (Kg Sorensen) e o acabamento foi feito com a broca 2135F, seguindo a inclinação dos dentes para ter uma uniformidade de desgaste. Nos centrais (11 e 21) como teve acréscimo de 0,4 mm do enceramento, o desgaste foi de 0,1 mm, já nos caninos (13 e23) teve um preparo de 0,5 mm, porém ainda continuando no esmalte, nos pré-molares (14 e 24) foi realizado desgaste de 0,1 mm, só delimitando o término.

Depois dos preparos prontos, foi adaptado ao sulco gengival o fio afastador (#00, Ultrapack) para realização de uma nova moldagem com silicone de adição (Virtual – Ivoclar Vivadent), foi utilizado apenas um fio pois os dentes não apresentavam alteração de cor e o preparo foi levemente intrasulcular. A técnica de moldagem utilizada foi a de dois passos, primeiro foi moldado com o denso, feito um alívio, retirado o fio afastador e depois moldado com o leve, foi mandado para o laboratório para confecção das peças de laminados cerâmicos. Com o auxílio da guia de mock-up de silicone realizada sobre o modelo encerado, foram confeccionados provisórios com resina bisacrílica cor A1 (ProtempTM 4- 3MESPE). O acabamento foi realizado com auxílio de disco dupla face e de lixa do tipo Sof-lex (3MESPE). Os provisórios foram cimentados com a própria bisacrílica cor A1.



Figura 2. Imagem inicial do paciente e logo depois do mock-up pronto utilizando resina bisacrílica A1.

Depois dos laminados cerâmicos prontos em IPS e.max (Ivoclar Vivadent) técnica injetada e maqueados, foram provadas uma a uma para verificar adaptação, posicionamento e anatomia, estando tudo certo, foi provado os dois centrais (11 e21) juntos, em seguida os laterais (12 e22) e depois os caninos (13 e 23). Anteriormente a prova dos laminados o provisório em resina bisacrílica foi retirado com espátula número 1 realizada a profilaxia com pedra pomes nos dentes preparados e isolamento relativo, colocando fio afastador (#00 Ultrapack).

Após a prova dos laminados, os mesmos foram condicionados antes da cimentação com ácido fluorídrico a 10 % (Condac Porcelana FGM) por a 20 segundos, lavadas abundantemente por 30 segundos, em seguida aplicou-se gel de ácido fosfórico a 37 % (Condac 37 FGM), finalizando com a aplicação do silano Prosil (FGM) por 60 segundos. A cimentação foi realizada com cimento resinoso Allcem veneer (FGM), uma fina Ca-

mada do cimento foi aplicada interior da peça e no dente preparado, mantendo uma leve pressão e o excesso retirado com sonda exploradora e fio dental, seguido de fotopolimerização por 40 segundos na face vestibular e palatina de cada dente, depois foi retirado o fio afastador. O acabamento e polimento foram realizados com discos de lixa finos, pasta de polimento e discos de feltro.

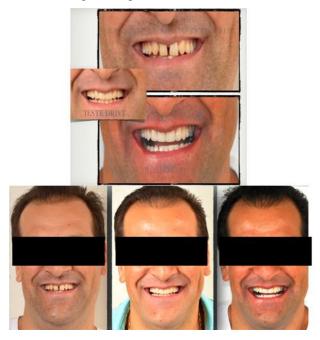


Figura 3 e 4. Imagem do aspecto inicial, com o mock-up e já com os laminados cimentados.



Figura 5. Resultado final, 6 laminados cerâmicos nos elementos anterior superior.

3. DISCUSSÃO

Nesse caso optou-se por laminados cerâmicos por possuir uma longevidade maior e menos escurecimento quando comparado a resina composta⁸. Na literatura científica, os laminados cerâmicos em área estética, é um procedimento consolidado. Com um planejamento correto, cuidadoso e o conhecimento dos materiais utilizados é possível a obtenção do sucesso nessas restaurações

indiretas9.

Os laminados cerâmicos permitem um preparo minimamente invasivo, com maior preservação de estrutura dentária sadia com menor sensibilidade, quando comparados a outras técnicas convencionais, sendo uma alternativa segura de tratamento quando se tem treinamento e conhecimento da técnica¹⁰. Quando comparados a outros materiais restauradores, os laminados oferecem um melhor prognóstico, com restaurações menos abrasivas e mais resistentes a fratura, devido ao tamanho e distribuição das partículas, possuindo um coeficiente de expansão térmica melhor. Tais características faz com que a cerâmica seja um material superior a resina composta, além da sua resistência ao desgaste, ela também possui uma estabilidade de cor, lisura superficial e é biocompatível¹¹.

Por todas essas características, os laminados apresentam um custo maior quando comparados as restaurações diretas de resina composta, porém, apresenta um tempo de vida maior equilibrando assim o custo X benefício. Sendo o preparo dos laminados cerâmicos mais eficiente, conservador e seguro, estudos de acompanhamento comprovam uma taxa satisfatória de sobrevida, com êxito de 96% após 5 anos e de 94,4% após 12 anos¹¹.

A durabilidade das peças está diretamente ligada ao cimento utilizado, quando comparados os cimentos resinosos com os cimentos não resinoso, estudos revelaram que quanto mais resinoso o cimento for, maior será a sua resistência, sendo ele o responsável pela união mecânica que acontece entre a restauração direta e o dente preparado¹². Para Eduardo et. al.12 (1998), os cimentos resinosos duais, mesmo que sua fotopolimerização não ultrapasse totalmente a camada opaca da porcelana, ainda assim é uma indicação para cimentação de restaurações indiretas em porcelana, pois acredita-se que polimerização química fará a polimerização nas porções mais profundas, contudo para Francischone et. al. 14 (2004) concluiu que a polimerização química por si só sem a fotoativação não garante polimerização completa e dureza satisfatória¹³.

Os cimentos duais perdem até 50% da resistência adesiva da peça, podendo causar problemas que podem levar até a uma intervenção endodôntica, devido seu sistema de ativação foto e químico atuarem de forma independente, fazendo com que a polimerização química não compense a falta de luz da fotopolimerização ¹³.

Ainda para Eduardo *et. al.*12 (1998), a luz dos cimentos resinosos fotoativados não ultrapassam a camada opaca, impedindo sua polimerização completa, sendo assim contraindicados para cimentação das restaurações indiretas¹³, por outro lado os cimentos resinosos duais apresentam em sua composição a amina terciária que em contato com outros componentes do sistema adesivo simplificado, compromete a reação química de polime-

rização, além de alterar a cor do cimento¹⁴.

Para procedimentos odontológicos como as facetas, os materiais restauradores provisórios são fundamentais, pois vão proteger os tecidos dentários das condições presentes no interior da cavidade bucal, ajudando a estabilizar os dentes preparados enquanto a restauração definitiva está sendo confeccionada, sendo ideais para a eleição da forma de contorno e cor da restauração final¹⁵. Esses materiais restauradores provisórios podem ser os acrílicos termoplástisco (resina acrílica) ou as resinas provisórias bisacrílicas.

As resinas acrílicas por possuírem os requisitos mecânicos e físicos que são resistência ao desgaste, flexão e fratura além da estabilidade de cor e propriedade de manipulação razoáveis, tem sido muito usada como material provisório, porém, as resinas provisórias bisacrílicas por possuírem melhores propriedades mecânicas, maior facilidade de manuseio e melhores resultados estéticos, vem se tornando cada vez mais popular¹⁵. No caso clínico apresentado, foi optado pela resina provisória bisacrílica visto que a mesma possui compatibilidade com os tecidos periodontais, propriedades mecânicas superiores quando relacionadas a outros materiais além de apresentar melhores resultados estéticos¹⁵.

4. CONCLUSÃO

Constata com esse trabalho que quando feito um diagnóstico correto, bom planejamento e conhecimento da técnica e dos materiais utilizados, os laminados cerâmicos são uma ótima indicação para fechamento de diastemas em área estética.

REFERÊNCIAS

- [01] Pini NP, De-marchi LM, Pascotto RC. Como trabalhar de forma integrada na reabilitação de pacientes com agenesia de incisivo lateral superior, a fim de otimizar o resultado estético, quando a opção é o fechamento de espaço e reanatomizações estéticas?. Rev. DentalPress Publishing / Rev Clín Ortod Dental Press. 2014 out-nov;13(5):10-8
- [02] Marson FC, Manetti LP. Avaliação longitudinal de coroas livres de metal. Rev BJSCR. 2012; 1(1):11-17
- [03] Marson FC, et al. Restaurações livres de metal: devolvendo a harmonia do sorriso considerando os parâmetros de proporção áurea. Rev Full Dent. Sci. 2014; 5(18):298-302.
- [04] Ayres APA, Pacheco RR, André CB, Giannini M. Associação de técnicas: fechamento de diastema com resina composta e laminado cerâmico em incisivo lateral conoide. Rev Dental Press Estét. 2014;11(3):60-70
- [05] Aquino APT, Cardoso PC, Rodrigues MB, Takano AE, Porfírio W. Facetas de porcelana: solução estética e funcional. Rev. Clínica - International Journal of Brazilian Dentistry, Florianópolis. 2009; 5(2):142-52.
- [06] Junior ASS, Higashi C, Gomes GM, Gomes OMM, Gomes JC. Enceramentos de diastemas com laminados ce-

- râmicos minimamente invasivos. Rev O J Dentistry N18.indd 38
- [07] Junior EJS, Bertoldo CE, Oliveira DCRS, Pini NP, Celestrino M, Paulilo LAMS. Resolução estética: Naturalidade com coroas cerâmicas. Rev. Clínica International Journal of Brazilian Dentistry, Florianópolis. 2012; 8(1)74-85.
- [08] Renzetti PF, Mantovani MB, Corrêa GO, Michida SMA, Silva CO, Marson FC. Reabilitação em área estética anterior com coroas metal free: Relato de caso clínico. Rev. BJSCR. 2013; 4(3):16-20.
- [09] Andrade OS, Romanini JC. Protocolo para laminados cerâmicos:relato da caso clínico. Rev Dental Press Estét. 2004; 1(1):7-17.
- [10] Marson FC, Kina S. Restabelecimento estético com laminado cerâmico. Rev Dental Press Estét. 2010; 7(3):8292
- [11] Souza CM, Junior ASS, Higashi C, Andrade OS, Hirata R, Gomes JC.Laminados cerâmicos anteriores: relato de caso clínico. Rev. Dental Press Estét. 2012; 9(2):70-82
- [12] Gouvêa CVD, Filho TRM, Weig KM, Dória JNSM. Resistência à flexão de cimentos resinosos com polimerização dual. Rev. Odonto Ciênc. 2008; 23(2):156-60.
- [13] Badini SRG, Tavares ACS, Guerra MAL, Dias NF, Vieira CD. Cimentação adesiva – Revisão de literatura. Rev. Rev Odonto. São Bernardo do Campo, SP, Metodista. 2008; 16(32).
- [14] Aguiar TR, Lima AF, Vontarelli FR, Martins LRM. Associação de técnicas no tratamento restaurador em dentes posteriores: onlay cerâmico x resina composta. Rev. Dental Press Estét, Maringá. 2010; 7(1):1:82-93.
- [15] Caldas IP, Alto RVM, Gallito MA, Santos GO, Bon SF. A utilização de resinas bisacrílicas no planejamento estético: relato de caso clínico. Rev Dental Press Estét. 2013; 10(1):77-88.

CISTO DENTÍGERO: RELATO DE CASO COM BREVE REVISÃO DA LITERATURA

DENTIGEROUS CYST: CASE REPORT WITH A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

ANTONIO DIONÍZIO DE **ALBUQUERQUE NETO**^{1*}, DIOGO HENRIQUE RODRIGUES **MARQUES**¹, LUIZ ARTHUR BARBOSA **SILVA**², THAMIRES COSTA **TEIXEIRA**¹, DANRLEY KELVEN FERREIRA **CAVALCANTE**¹, JOSÉ ZENOU **COSTA**³, JOSÉ AMORIM **LISBOA NETO**⁴

- 1. Acadêmico de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Brasil; 2. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 3. MscProfessor de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. FOUFAL. Maceió, Brasil; 4. Msc, Professor Titular de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. FOUFAL. Maceió, Brasil.
- * Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas Avenida Lourival Melo Mota, S/N, Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP: 57072-900. antoniodalbuquerqueneto@gmail.com

Recebido em 28/09/2015. Aceito para publicação em 10/11/2015

RESUMO

O cisto dentígero é um cisto odontogênico de desenvolvimento caracterizado pelo acúmulo de fluido entre a coroa e o epitélio reduzido do órgão do esmalte, causando aumento do folículo que envolve a coroa de um dente não irrompido. São mais incidentes em pacientes jovens, com a idade entre 10 e 30 anos, sendo os homens duas vezes mais acometidos que as mulheres. Apresenta-se radiograficamente como uma lesão radiolúcida unilocular, geralmente bem delimitada e associada à coroa de um dente não erupcionado. Por apresentar comportamento indolente e baixas taxas de recorrência, tipicamente, são tratados através de procedimentos cirúrgicos conservadores. O objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão da literatura e relatar um caso de cisto dentígero, associado ao dente 38, diagnosticado durante o planejamento ortodôntico, em um paciente do gênero masculino, com 16 anos de idade.

PALAVRAS-CHAVE: Cistos odontogênicos, cisto dentígero, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

The dentigerous cyst is an odontogenic cyst development characterized by the accumulation of fluid between the crown and the reduced epithelium of the enamel organ, causing increased follicle that surrounds the crown of a tooth not erupted. There are more incidents in young patients, aged between 10-30 years with a twice more men affected than women. It presents radiographically as unilocular radiolucent lesion, usually well defined and associated with the crown of a tooth not erupted. To present indolent behavior and low recurrence rates are typically treated by conservative surgical procedures. The objective of this study is to conduct a brief review of the literature and report a case of dentigerous cyst associated with the tooth 38, diagnosed during orthodontic planning, in a male patient, 16 years old.

KEYWORDS: Odontogenics cysts, dentigerous cyst, diagnosis, treatment.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

1. INTRODUÇÃO

O cisto dentígero (CD) é um tipo de cisto odontogênico de desenvolvimento oriundo do processo de expansão do folículo dentário e que se encontra associado a um dente não erupcionado 1,2,4,5,6. Observa-se ainda que o seu desenvolvimento possa acontecer de duas maneiras: por acúmulo de líquido entre o epitélio reduzido do órgão do esmalte e a superfície da coroa ou entre uma camada e outra do epitélio reduzido do órgão do esmalte 2,5. Estudos evidenciaram que através de um processo inflamatório contínuo na região apical de um dente decíduo é possível que um CD também possa se desenvolver em torno da coroa de um dente permanente não erupcionado, sugerindo, portanto, uma provável variante de origem inflamatória 2.

Esse tipo de lesão acomete principalmente pacientes jovens, na segunda e terceira décadas de vida. Apresenta prevalência superior nos homens em relação às mulheres, sem preferência por raça, embora alguns estudos apontem uma frequência maior entre indivíduos leucodermas^{1,2,6}. O CD costuma desenvolver-se principalmente na região de terceiros molares inferiores, caninos superiores e terceiros molares superiores, chegando a ocupar o segundo lugar entre os cistos odontogênicos que mais acometem os ossos maxilares, ficando atrás apenas do cisto radicular^{1,5,6}.

Na maioria dos casos, o CD não apresenta sintomatologia dolorosa, sendo, com maior frequência, descobertos através de exames radiográficos de rotina ou quando se deseja investigar o atraso na erupção de algum dente^{1,2,5,6}. A depender do tamanho, podem causar expansão óssea, assimetria facial, deslocamento de dentes, reabsorção radicular, dor, bem como, podem interferir no processo de erupção do dente envolvido^{1,2,5,6}. Apesar de raro, o CD pode desenvolver-se no interior do

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

seio maxilar podendo associar-se a um processo de sinusite^{1,5}.

Radiograficamente, o CD apresenta-se como uma lesão radiolúcida unilocular, bem delimitada, circunscrita por uma borda esclerótica, associado a coroa de um dente não erupcionado^{1,2,5,6}. Ainda do ponto de vista radiográfico, pode apresentar 3 variantes: lesão circunda a coroa do dente (variante central), liga-se a coroa lateralmente (variante lateral) ou envolve completamente o dente (variante circunferencial)^{1,6}.

Os achados histopatológicos do CD revelam uma cavidade patológica revestida, geralmente, por um delgado epitélio não ceratinizado. Áreas focais de células mucosas podem ser encontradas, além de células colunares ciliadas e pequenos ninhos de células sebáceas. Uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso de densidade variável, que pode conter remanescentes de epitélio odontogênico, é outro achado comum da lesão. Quando inflamado, pode perder suas características típicas, com alterações epiteliais que podem tornar o seu diagnóstico dificultado^{2,6}.

São três as principais formas de tratamento para o CD: enucleação, marsupialização e descompressão^{1,4,5,6}. Antes da escolha do tratamento o profissional deve levar em consideração diversos fatores, tais como: idade do paciente, tamanho e localização da lesão, proximidade a estruturas anatômicas importantes e posição do dente envolvido, tudo isso para melhor definir a forma de tratamentomais adequado^{1,4,5,6}.

É extremamente importante o envio do material removido da lesão para análise histopatológica para que seja feito o diagnóstico diferencial com outras lesões odontogênicas que apresentam semelhanças clínicas e radiográficas com o CD, tais quais: tumor odontogênico ceratocístico, ameloblastoma unilocular, tumor odontogênico adenomatóide e fibroma ameloblástico O prognóstico é considerado excelente, com baixas taxas de recidiva, embora exista a remota possibilidade de transformação neoplásica de um CD⁶.

2. RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 16 anos de idade, leucoderma, sem história de doença sistêmica pregressa, procurou atendimento odontológico para realização de tratamento ortodôntico. Ao exame intraoral, foi constatada a ausência dos dentes 37 e 38. Radiografia panorâmica (Figura 1) foi solicitada tendo sido observada a presença de lesão radiolúcida osteolítica com bordas escleróticas, associada a coroa do dente 38, não erupcionado, assim como o 37. A partir dos achados radiográficos foram levantadas as hipóteses diagnósticas de cisto dentígero, ameloblastoma unicístico ou tumor odontogênico ceratocístico.

Para melhor avaliação e planejamento cirúrgico do caso, solicitou-se tomografia computadorizada (Figura 2)

cone bean, que evidenciou lesão hipodensa, unilocular, bem circunscrita associada a coroa do dente 38, que se apresentava em posição horizontal, com preservação das corticais ósseas e com íntima relação com o canal mandibular que já apresentava desvio de sua trajetória.

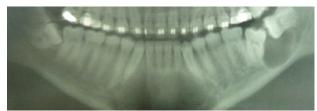


Figura 1. Radiografia panorâmica—lesão radiolúcida unilocular, bem delimitada, associada à coroa do dente 38

Diante dos achados clínicos e radiográficos, foi decidida a abordagem cirúrgica para enucleação da lesão e exodontia do dente envolvido. Foram administrados 4mg de corticoide e 2g de amoxicilina 1 hora antes do procedimento, dado o potencial infeccioso e inflamatório do leito cirúrgico.

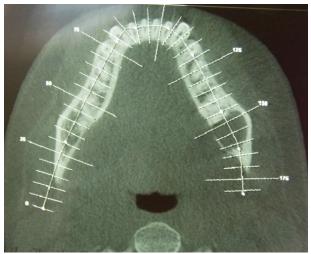


Figura 2. Tomografia computadorizada (corte axial) - imagem hipodensa compatível com lesão osteolítica expansiva em mandíbula (E).

Inicialmente foi realizada a antissepsia intraoral e extraoral. Na anestesia local, foi utilizada Mepivacaína (2%) + Epinefrina (1:100.000) para bloqueio do nervo alveolar inferior, lingual e bucal, além de infiltração local para obtenção de vasoconstricção. Através de incisão de Mead clássica, foi obtido o acesso à região, posteriormente, foi feita ostectomia, para exposição total da coroa, que se encontrava parcialmente exposta, seguida de odontosecção do dente 38. A cápsula da lesão veio parcialmente aderida ao colo do dente (Figura 3). Aloja cirúrgica foi curetada copiosamente e irrigada com soro fisiológico para remoção de possíveis remanescentes da lesão. O procedimento cirúrgico ocorreu sem intercorprescritas rências. Foram as recomendações pós-operatórias com anti-inflamatório, analgésico, em caso de dor, e clorexidina (0,12%) para bochecho.



Figura 3. Peça cirúrgica removida com o elemento dental 38: cápsula do cisto aderida ao colo dentário.

A lesão removida foi armazenada em recipiente com formol à 10% e enviada para análise em laboratório de anatomia patológica. Os cortes histológicos corados pela técnica da Hematoxilia & Eosina e vistos sob microscópio de luz revelaram a presença de lesão cística de origem odontogênica apresentando cavidade patológica revestida por epitélio pavimento estratificado, não ceratinizado, composto por 3 camadas de células, além da presença de cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso, vascularizado e permeado por um leve infiltrado inflamatório, predominantemente, mononuclear. A partir dos achados histopatológicos, foi estabelecido o diagnóstico de CD (Figura 4).

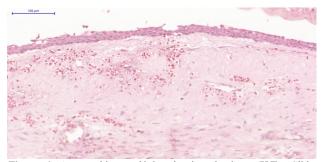


Figura 4. Aspecto histopatológico do cisto dentígero (H/E - Slide Viewer).

O paciente retornou para reavaliação 7 dias após a cirurgia, tendo sido observado processo de cicatrização satisfatório, ausência de déficits neurossensoriais ou sinais de infecção. No pós-operatório de 30 dias, foi possível verificar a posição do elemento 37 em trajeto de erupção. O mesmo encontra-se em proservação há 6 meses sem alterações e com tratamento ortodôntico em andamento.

3. DISCUSSÃO

A literatura considera várias teorias para esclarecer a origem de um CD sendo uma das possibilidades aquela na qual a sua origem está relacionada a coroas de dentes não erupcionoados, devido a modificações no epitélio reduzido do esmalte¹. Segundo Contar et al (2011)⁷ a formação do CD pode ser explicada pelo acúmulo de fluido entre o epitélio reduzido do órgão do esmalte e a coroa do dente ou entre as camadas do epitélio do órgão do esmalte, mesma linha seguida por Maltoni et al (2015)⁹ que afirmam ser o acúmulo de fluido entre o esmalte dental e o epitélio reduzido do órgão esmalte a causa da expansão do folículo dental com consequente formação cística. Já Narang et al (2012)² consideram, também, uma via inflamatória como possível origem de CDs, onde a progressiva inflamação do ápice radicular de dentes decíduos influenciariam diretamente no desenvolvimento da lesão ao redor do dente sucessor permanente. Allon et al (2015)⁴ defendem que a maior parte dos CDs aumentam devido à pressão osmótica no lúmen cístico, que resulta em uma continua pressão realizada no osso periférico, impulsionando, dessa forma, o processo de reabsorção óssea osteoclástica.

De acordo com Singh *et al* (2014)¹⁰, o CD é considerado o tipo mais comum de cistos odontogênicos de desenvolviemento, correspondendo a cerca de 20%-24% de todos os cistos dos ossos maxilares. Contar *et al* (2011)⁷ em seu estudo avaliando 695 casos de cistos odontogênicos, identificaram uma frequência de aproximadamente 22,3% de CDs. Quando se consideram todos os cistos odontogênicos, incluindo os de origem inflamatória, Motamedi *et al* (2005)¹¹ e Akyol e Salman (2012)⁵ afirmam que o CD aparece como o segundo tipo mais comum desse grupo de lesões.

Contar et al (2011)⁷ e Jindal et al (2012)⁸ afirmam que os CDs acometem, com mais frequência, indivíduos do sexo masculino, predominando na segunda e terceira décadas de vida. Dantas et al (2013)¹ afirmam que a prevalência em homens chega a ser duas vezes maior em comparaçãoas mulheres. Em concordância com os achados mais frequentemente encontrados na literatura, o presente estudo relata o caso de um paciente do gênero masculino na segunda década de vida.

Para Akyol e Salman (2012)⁵ e Dantas *et al* (2013)¹, as regiões dos ossos maxilares mais atingidas pelo CD são, em ordem: terceiro molar inferior, canino superior e terceiro molar superior. Tal fato pode ser explicado pela maior tendência desses dentes de sofrerem algum processo de impactação. Jindal *et al* (2012)⁸ e Maltoni *et al* (2015)⁹, concordam com os dados dos autores citados anteriormente, porém relatam que a lesão pode desenvolver-se associada a qualquer dente, incluindo a rara possibilidade do CD associar-se ao incisivo central. Motamedi *et al* (2005)¹¹ e Contar *et al* (2011)⁷mostram, em seus estudos, a possibilidade da ocorrência de CDs associados também a dentes supranumerários, odontomas e outras lesões odontogênicas.

Contar et al (2011)7, Narang et al (2012)2, Dantas et

al (2013)¹ e Mishra et al (2014)⁶ compartilham da mesma opinião em relação as imagens radiográficas mais comumente encontradas nos casos de CDs, descrevendo-o como uma imagem radiolúcida unilocular, bem delimitada e associada a coroa de um dente não erupcionado. Motamedi et al (2005)¹¹ comprovaram em seu estudos que 32 (92,5%) dos casos de CDs avaliados apresentavam radiolucência unilocular, enquanto que 3 pacientes (7,5%) apresentavam radiolucência multilocular, achado esse compartilhado por Akyol e Salman (2012)⁵ que citaram a possibilidade de CDs apresentarem-se radiograficamente como imagens radiolúcidas multiloculares.

Ainda segundo Jindal *et al* (2012)⁸ um cisto só pode ser classificado como dentígero quando apresentar um espaço radiolucente ao redor da coroa de um dente incluso com, ao menos, 5mm de diâmetro. Contar *et al* (2011)⁷ também relatam essa medida de 5mm de diâmetro como área mínima de radiolucência para classificar um cisto como dentígero. Porém, já é bem estabelecida a necessidade da realização do exame histopatológico para o exato diagnóstico da lesão, pois apenas aspectos radiográficos são inconclusivos devido a semelhanças com outras entidades tais quais: ceratocisto odontogênico, ameloblastoma unilocular, tumor odontogênico adenomatóide e fibroma ameloblástico¹.

Os aspectos radiográficos observados em nosso estudo são compatíveis com os dados mais frequentemente encontrados na literatura, tanto no que diz respeito à apresentação imaginológica da lesão (radiolucidez, unilocular, bem delimitada, com preservação das corticais ósseas) quanto do ponto de vista da localização mais frequente (terceiro molar inferior).

Para Dantas *et al* (2013)¹as possibilidades de tratamento precisam ser analisadas com cuidado, onde uma análise sobre as vantagens e desvantagens é de extrema importância, sendo a enucleação associada a exodontia do dente envolvido o tratamento de escolha na maioria dos casos, assim como no caso aqui descrito. Segundo Akyol e Salman (2012)⁵, a enucleação associada a exodontia do dente envolvido é considerado o tratamento padrão no tratamento de cisto dentígero devido ao potencial que esse possui de deslocar dentes vizinhos, causar fratura óssea e invadir estruturas nervosas.

Nos casos em que o cisto atinge um tamanho considerável uma abordagem terapêutica mais conservadora se faz necessário, sendo a marsupialização da lesão mais indicado. Allon *et al* (2015)⁴ avaliaram a eficácia da descompressão no tratamento de lesões císticas mandibulares em crianças e puderam comprovar uma série de beneficios tais quais: preservação de botões dentários, pouco prejuízo no crescimento ósseo, menor risco de danos a estruturas anatômicas adjacentes, como seio maxilar e canal mandibular.

Jindal et al (2012)8 descrevem a enucleação como

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

uma forma de tratamento para lesões pequenas e a marsupialização para descompressão de lesões volumosas. Maltoni *et al* (2015)⁹ também consideram a enucleação associada a exodontia do dente envolvido como tratamento padrão, porém ressaltam que a marsupialização pode ser melhor aplicada em pacientes jovens, devido a possibilidade de preservar dentes e fornecer potencial para o dente vir a romper naturalmente na cavidade oral, caso haja espaço suficiente. Singh*et al* (2014)¹⁰ consideram ser a marsupialização a forma mais correta de tratamento para cistos dentígeros de origem inflamatória, pois não causa danos indevidos ao dente associado ao cisto, além de permitir a formação óssea no local.

4. CONCLUSÃO

Diante da sua grande incidência nos ossos maxilares, é de extrema importância que o Cirurgião-dentista esteja apto a participar do processo de diagnóstico e tratamento do CD ou então, realize o encaminhamento do paciente a um especialista quando conveniente. É importante enfatizar que as características clínicas e radiográficas do CD podem ser confundidas com outras patologias císticas ou tumorais. Dessa forma, torna-se essencial a realização do exame histopatológico para a determinação do diagnóstico definitivo. Por apresentar comportamento pouco agressivo e diante das baixas taxas de recidiva, indica-se a intervenção cirúrgica conservadora como forma de tratamento desta lesão.

REFERÊNCIAS

- [01] Cisto dentígero em seio maxilar: relato de dois casos. Dantas JFC, et al. Camaragibe: Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. 2013; 13:41-46.
- [02] Dentigerous cyst of inflammatory origin- a diagnostic dilemma. Narang RS, Manchanda AS, Arora P, Randhawa KSL, Elsevier, Annals of Diagnostic Pathology. 2012; 16:119-23.
- [03] Decompression as a Treatment of Odontogenic Cystic Lesions in Children. Allon DM, Allon I, Anavi Y, Kaplan I., Chaushu, G. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73:649-54.
- [04] Salman IA, Akyol UK. A case of an extensive dentigerous cyst in the maxillary sinus leading to epiphora and nasal obstruction. s.l.: Elsevier. The Journal of Emergency Medicine. 2012; 43:1004-7.
- [05] Rathore M, Mishra R, Tripathi AM, Dentigerous Cyst associated with Horizontally Impacted Mandibular Second Premolar. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2014; 7(1):54-57.
- [06] Pospiech AZ, Pawelec GW, Adamek D, Tomaszewska R, Zaleska M, Zapala J. Malignant transformation in the course of a dentigerous cyst: a problem for a clinician and a pathologist. Considerations based on a case report. 2013; 1:64-68.
- [07] Contar CMM, Thomé CA, Pompermayer A, Sarot JR., Vinagre RO., Machado MAN. Marsupialization of

- Dentigerous Cyst: Report of a Case. s.l.: J.Maxillofac.Oral Surg. 2011.
- [08] Jindal G, Batra H, Kaur S, Vashist D. Dentigerous Cyst Associated with Mandibular 2nd Molar: An Unusual Entity. s.l.: J.Maxillofac.Oral Surg. 2012.
- [09] Maltoni I, Santucci G, Maltoni M, Zoli L, Perri A, Gracco A. Recovering teeth form a large dentigerous cyst: A case report. International Orthodontics. [Artigo científico]. 2015.
- [10] Singh S, Kaur K, Kochhar GK, Gupta A. Marsupialisation: a treatment modality of a dentigerous cyst. British Medical Journal. 2014.
- [11] Motamedi MHK, Talesh KT. Management of extensive dentigerous cysts. British Dental Journal. 2005; 198.
- [12] Monserat E, et al. Quiste dentígero, presentación de um caso. Acta odontológica Venezuelana. Caracas. 2002; 40.

REABILITAÇÃO ESTÉTICA EM DENTE ANTERIOR UTILIZANDO O SISTEMA E.MAX: RELATO DE CASO

REHABILITATION AESTHETICS IN PREVIOUS TOOTH USING E.MAX SYSTEM: CASE REPORT

MARIANA DE FREITAS **GRANHA**¹, MATHEUS BORTOLUZZI **MANTOVANI**², CAMILA **FRACALOSSI**², VIVALDO CASTILHO DA **CRUZ JUNIOR**³, CARLOS MAGNO DE CASTRO **PEIXOTO**¹

1. Acadêmico do curso de odontologia da Faculdade Ingá; 2. Professor do Departamento de Prótese do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá; 3. Mestre em Prótese Dentária pela Faculdade Ingá;

* Rua José Lins do Rego n°35, Maringá, Paraná, Brasil. CEP:87020-680. mari.mfg2@gmail.com

 $\mathbf{Recebido}$ em 03/08/2015. \mathbf{Aceito} para publicação em 15/10/2015

RESUMO

A busca constante por reabilitações mais estéticas e a busca por um sorriso mais harmônico, trouxeram avanços para odontologia. Essa harmonia pode ser alcançada com restaurações indiretas em dentes anteriores utilizando coroas livres de metal. Os novos sistemas cerâmicos metal free proporcionaram a confecção de restaurações com propriedades ópticas mais próximas às da estrutura dentária,são excelente escolha no que se refere ao resultado estético, funcional e longevidade. Através do relato de caso é demonstrada reabilitação do sorriso com coroa total livrede metal pelo sistema IPS e.max. O objetivo do presente trabalho é relatar, através da exposição de um caso clínico, as etapas realizadas na confecção de uma coroa anterior livre de metal através do sistema IPS e.maxPress para reabilitação estética do sorriso. Conclui a possibilidade de restabelecer a função e a estética em indivíduos insatisfeitos com seu sorriso, através do sistema cerâmico IPS e.max, quando seu protocolo clínico de utilização é rigorosamente seguido e associados ás técnicas adesivas e cimentos resinosos.

PALAVRAS-CHAVE: Estética dentária, Cerâmica, Coroas metal *free*, IPS e.max Press.

ABSTRACT

The constant search for aesthetic rehabilitation and harmonious smile, brought advances in dentistry. This harmony can be reached with indirect restorations in anterior teeth using Crowns (Metal-free type). The new "Metal-free Ceramic" systems provided the production of restorations with optical properties closest to the tooth structure, excellent choice when it comes with aesthetic result, functional and longevity. Through the report case is presented the rehabilitation of smile using Metal-free Crowns by IPS e.max System. The objective of this study is show, through exposure of a clinical case, the steps carried out to make a previous Metal-free crown using the IPS e.maxPress system for aesthetic rehabilitation of the smile. I concluded the possibility of restoring function and aesthetics in individuals unhappy with your smile using the ceramic IPS

e.max System when their clinical protocol is strictly followed and associated with adhesive and resin cements techniques.

KEYWORDS: Aesthetic dentistry, Ceramics, Metal free crowns, IPS e.maxPress.

1. INTRODUÇÃO

No que se refere a odontologia, a busca por uma melhor aparência estética é cada vez mais intensa por parte dos pacientes. O papel fundamental do dentista é proporcionar saúde bucal a seus pacientes e restituir a função, quando necessário. No entanto, uma estética agradável é considerada cada vez mais como um referencial de saúde e sucesso nos dias atuais. Isso inclusive influencia diretamente os investimentos da indústria odontológica em materiais e técnicas restauradoras estéticas e, consequentemente na atuação do profissional em sua prática clínica!.

As cerâmicas foram, provavelmente, os primeiros materiais a serem fabricados artificialmente pelo homem. A palavra *keramos* significa **olaria** ou "**matéria assada**". Historicamente foram desenvolvidos três tipos de materiais cerâmicos: o barro queimado em baixas temperaturas, extremamente poroso, o pó de pedra queimado em temperaturas mais altas que o barro,proporcionando um material mais forte e impermeável á água, e a porcelana, obtida pela fusão da argila branca da China com "pedra de javre", produzindo vasos de 2 a 3mm de espessura, com paredes translúcidas e resistentes².

Alguns sistemas cerâmicos atuais apresentam maior resistência que a cerâmica feldspática convencional, por serem reforçados com óxido de zircônio, óxido de alumina, dissilicato de lítio ou leucita³. A escolha do material cerâmico por parte do profissional dependerá das exigências estéticas do caso e da condição inicial do paciente, ⁴o que envolve fatores ligados ao tipo de pre-

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

paro, capacidade adesiva da cerâmica, situação oclusal, substrato dentário, quantidade de remanescente, cor do substrato e relação da restauração com os tecidos periodontais.

O sistema cerâmico IPS e.max (Ivoclar-Vivadent), reforçado por cristais de dissilicato de lítio, vem se destacando devido à possibilidade de restabelecer a naturalidade da estrutura dentária e por apresentar características como adesão, estética e resistência⁵.Este sistema apresenta quatro materiais que possibilitam a estética e a resistência para duas tecnologias atualmente disponíveis: a injeção e CAD/CAM. O uso do IPS e.max tornam o sistema flexível para a confecções de próteses além de permitirem que esses quatro materiais de estruturas diferentes possam ser estratificados com a mesma cerâmica de recobrimento, o IPS e.max Ceram, que consiste numa cerâmica de baixa fusão, a base de apatita que garante o biomimetismo com a estrutura dentária, produzindo um excelente resultados estético, garantindo a restauração cerâmica excelentes propriedades ópticas como a translucidez e a fluorescência semelhante a estrutura dentária⁶.

O objetivo deste trabalho foi o de apresentar um caso clínico de reabilitação estética em dente anterior, harmonizando adequadamente o sorriso do paciente através do sistema IPS e.max Press, avaliando o resultado estético e funcional.

2. RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 27 anos de idade, procurou atendimento queixando-se da aparência do sorriso, devido ao elemento 21 encontrar-se com coroa provisória. Após avaliação clínica e radiográfica, foi constatado que o elemento 21 apresentava-se com tratamento endodôntico satisfatório e pino de fibra de vidro cimentado, foi então proposto o seguinte tratamento: confecção de coroa cerâmica IPSe.max Press.

O remanescente dentário foi afastado mecanicamente por um fio afastador 00 (Ultrapack) e em seguida o pino de fibra de vidro e o remanescente dentário foram repreparados com brocas diamantadas 2215 e 4138 (KG Sorensen) e discos soft lex (3M Espe). Após o repreparo, foi realizada a moldagem com silicone de adição, quando optou-se pela técnica de dois passos e fio afastador único. Primeiramente, com o fio afastador em posição (Figura 1) realizou-se a moldagem apenas com material denso, após a presa do material, foi feito o alívio interno do molde, na região do preparo, com lâmina de bisturi nº15, para criar espaço interno para acomodação do material fluido. O fio afastador foi reposicionado, e o material fluído inserido no sulco gengival, nos elementos dentários anteriores e também no molde realizado anteriormente, a moldeira foi posicionada novamente em boca, conferindo a correta posição da mesma, após a presa do material fluido, foi removida e feita à checagem

de cópia do término e demais estruturas. Optou-se por remover apenas a parte não aderida do fio afastador na moldagem, assim evitando possível rasgamento do material durante o procedimento, (Figura 2) e por fim foi realizada a tomada de cor, com escala vita e fotos intra oral.



Figura 1. Inserção do fio afastador 00 para moldagem.



Figura 2. Molde com silicona de adição utilizando a técnica de dois passos.

Depois do molde vertido em gesso especial, foram realizados dois modelos de trabalho, um troquelizado e outro rígido em fase laboratorial, para confeccionar a coroa em e.max do elemento 21. Em nova sessão clínica, com a coroa sem glaze, devido à complexidade estética do caso, foi realizada a conferência de cor, forma, tamanho, textura, harmonia, oclusão, protrusão e área de espelho, para que pudessem ser feitos pequenas correções, mediante as sugestões e aprovação do paciente para o término da coroa, em seguida ao consentimento do paciente, a coroa foi enviada para o laboratório para o glaze (Figura 3).



Figura 3. Prova da cerâmica para conferência de aspectos estéticos e funcionais.

Na sessão de cimentação da peça protética, iniciou-se pela profilaxia do remanescente dentário com pedra pomes e taça de borracha, para completa remoção do cimento provisório, seguido de ataque de ácido fósforico a 37%, e depois condicionamento do substrato dentário com primer + bond e do pino de fibra com bond (Scotch Bond - 3M), (Figura 4) devido a espessura da coroa, optou-se por uma ativação do sistema adesivo antes da colocação da coroa em posição, no intuito de não ocorrer pré polimerização, afetando a qualidade da adesão. A peça protética foi condicionada com ácido fluorídrico a 10% por 20 segundos por se tratar de coroa e.max, (Figura 5) e a peça lavada abundantemente por 1 minuto, para a remoção de pequenas impurezas, a peça foi lavada em cuba ultrassônica com álcool isopropílico por 5 minutos. Em seguida, a coroa foi condicionada com aplicação de silano por 1 minuto e secagem por 20 segundos, esse procedimento realizado duas vezes, e para terminar o condicionamento da coroa, aplicação do sistema adesivo, apenas o frasco do bond (Scothbond – 3M ESPE), finalizando assim a parte de condicionamento da peca protética.



Figura 4. Aplicação do sistema adesivo(Bond).

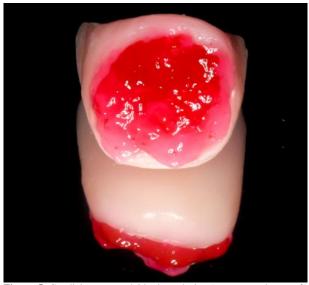


Figura 5. Condicionamento ácido da cerâmica (tratamento de superfície).

O cimento resinoso escolhido foi o Variolink II (Ivoclar Vivadent), cor transparente, utilizando em sua forma dual (ativação química e foto), as pastas foram misturas na proporção 1:1 por 30 segundos e levadas no interior da peça e no término do remanescente, para em seguida posicionar a peça protética com leve pressão na correta posição, com a utilização de sonda clínica e fio dental, foi feita a remoção do excesso de cimento resinoso, para em seguida fotoativar por 40 segundos cada face, utilizando-se de uma lâmina de bisturi n°12, foi realizado remoção do cimento novamente, e por fim checada a oclusão e protrusão da coroa cimentada em posição (Figura 6). O paciente foi chamado após uma semana da cimentação da peça definitiva, para controle.(Figura 7)



Figura 6. Aspecto final da coroa cimentada.



Figura 7. Acompanhamento após uma semana.

3. DISCUSSÃO

A necessidade de restabelecer a estrutura dental perdida, devolvendo sua forma, função e principalmente estética, proporciona o desenvolvimento constante dos materiais dentários. Nesse contexto, as cerâmicas odontológicas se constituem atualmente na melhor alternativa de tratamento restaurador, em função da sua biocompatibilidade, resistência à compressão, condutibilidade térmica semelhante aos tecidos bucais, radiopacidade, integridade marginal e estabilidade de cor^{7'8'9}. A contínua evolução da tecnologia de adesão desenvolveu materiais com maior longevidade, que podem ser polidos até adquirirem uma aparência de porcelana similar ao dente.

Como as resinas compostas não têm cristais de hidroxiapatita e prismas de esmalte, uma ilusão de como a luz é refletida, refratada, transmitida e absorvida por estas microestruturas deverá ser criada durante a reconstrução do dente. A morfologia do esmalte e dentina deverá ser reproduzida, para se obter naturalidade na estrutura reconstruída. Através da utilização do novo sistema cerâmico IPS e.max é possível restabelecer a função associado a um alto nível estético, uma vez que este sistema recebe revestimento com cerâmica à base de apatita e nano partículas reproduzindo a naturalidade do sorriso¹⁰.

No caso clínico relatado, a cerâmica de escolha foi confeccionada através do sistema IPS e.max, devido a busca de uma melhor estética dos dentes anteriores do paciente e também devido a presença de substrato/remanescente não escurecido e por ser confeccionada com pino de fibra de vidro e resina composta. Este é um sistema cerâmico que possui adesão e é uma excelente alternativa para restaurações onde se preconiza a estética, devido sua possibilidade de reproduzir com naturalidade a estrutura dentária.

As restaurações cerâmicas são frágeis à tração, o sucesso delas irá depender de uma adequada adesão, o que aumentará a resistência do conjunto dente-restauração, diminuindo a micro-infiltração marginal. Essas características, portanto, podem ser obtidas com condicionamento com ácido fluorídrico e silanização¹¹. Nas cerâmicas como o IPS e.max a força de adesão mostra-se excelente quando a peça é tratada com uma combinação de ácido hidrofluorídrico e silano 12. Para potencializar a união entre essas cerâmicas ricas em sílica e os materiais resinosos, há a necessidade da produção de uma superfície interna porosa e micro retentiva através do condicionamento com ácido fluorídrico a 10%, tendo, assim, uma micromorfologia ideal^{13'14}. A cerâmica precisará do método de silanização para promover a adesão, com a aplicação do silano na superfície condicionada aumenta-se o molhamento e obtém uma ligação covalente, fazendo que ocorra a união entre a sílica da cerâmica e ao cimento resinoso, ¹⁵ sendo importante sua aplicação de no mínimo dois minutos e posteriores leves jatos de ar, tendo, assim, a superfície cerâmica pronta para a adesão química e mecânica¹⁶.

Outra possibilidade de sistema cerâmico para resolução do caso clínico seria a zircônia. As coroas em zircônia oferecem biocompatibilidade, boa precisão e adequada resistência, permitindo serem indicadas tanto para dentes anteriores quanto para posteriores, porém esta mais indicada quando o substrato/remanescente esta escurecido, como em caso de núcleo metálico, por ser mais opaca e mascarar melhor a estrutura dentária. Contudo, devido a sua baixa translucidez, a zircônia necessita ser recoberta por uma porcelana feldspática com capacidade de mimetizar os dentes naturais. No entanto, a aplicação da porcelana de cobertura envolve uma série de etapas

que podem gerar tensões residuais e desenvolvimento de trincas imediatas ou tardias¹⁷.

Dados de estudos clínicos recentes reportam taxas de sobrevivência das restaurações com zircônia dentro da faixa de 81-100% em 3 anos de observação¹⁸ e 74% em 5 anos¹⁹.Dentro das causas principais de falha de restaurações zircônia-porcelana reportadas na literatura (por exemplo: complicações biológicas, fratura da infraestrutura, perda de retenção), uma especial preocupação é direcionada à susceptibilidade da porcelana à fratura precoce²⁰. Já os estudos presentes na literatura relatam uma performance satisfatória do sistema IPS e.max com uma baixa taxa de falha clínica para restaurações cerâmicas, aproximadamente 5,6 % após 12 anos na região anterior²¹. A literatura ainda apresenta uma revisão sistemática sobre coroas unitárias metal free, aonde foram incluídos 37 estudos, relatando uma taxa aceitável de 4,4 % de fratura das coroas em um período de 5 anos, mostrando uma diferença significativa entre a região anterior (3 %) e a região posterior (5,4 %) independente do material cerâmico utilizado²².Uma pesquisa a curto prazo, período de 28 meses, analisou 127coras IPS e.max Press, em 41 pacientes, aonde 93,70 %das coroas foram classificadas como excelente após esse período, nos quesitos: coloração, fratura, cáries secundárias, adaptação marginal e saúde periodontal²³.Outro estudo acompanhou por um período de 12 meses, coroas IPS e.max Press e IPS e.max CAD, aonde não obtiveram nenhuma falha, e notaram uma performance satisfatória²⁴.

Outro aspecto fundamental para a longevidade do caso clínico é a seleção adequada do agente cimentante. Há uma ampla variedade de cimentos disponíveis pra fixação de peças protéticas. Nos últimos anos os cimentos resinosos ganharam popularidade em virtude de algumas características favoráveis como a possibilidade de adesão ao substrato, devido à compatibilidade com sistemas adesivos e silano, baixa solubilidade, fácil manipulação, além de boas propriedades estéticas quando utilizados em associação com sistemas cerâmicos livres de metal²⁵. Os cimentos resinosos foram os materiais, entre todos os cimentos definitivos, os que mais evoluíram, principalmente por constituírem-se em materiais insolúveis e compatíveis com os sistemas adesivos, o que tornou possível a cimentação adesiva para várias indicações²⁶.Os cimentos do tipo dual são indicados para fixação de inlays, onlays e coroas totais confeccionadas em compósito ou cerâmica, já que compensam o efeito atenuador da luz da unidade fotoativadora pelo material restaurador. Essa compensação, é possibilitada pela ativação química do material, que ocorre mesmo em regiões mais profundas do preparo, em que a chegada da luz é limitada²⁷.

Restaurações de cerâmica pura apresentam excelente estética, biocompatibilidade e sucesso em longo prazo²⁸. Esse sucesso está associado ao planejamento minucioso

do caso, ao preparo conservador, à seleção apropriada da cerâmica, à correta seleção dos materiais e das técnicas de cimentação, bem como do acabamento e polimento das restaurações e de um plano de manutenção contínua²⁹. Para se obter sucesso clínico é necessário que o cirurgião-dentista, conheça e adquira conhecimentos sobre cada tipo de material, existente no mercado, e a cada novo lançamento se atualize a fim de indicá-los, saber quais as limitações, vantagens de uso de cada um e que haja critério no planejamento dos casos.

4. CONCLUSÃO

A partir da revisão de literatura e o relato de caso apresentado, pode-se concluir a possibilidade de restabelecer a função e a estética em indivíduos insatisfeitos com seu sorriso, através do sistema cerâmico IPS e.max, quando seu protocolo clínico de utilização é rigorosamente seguido e associados às técnicas adesivas e cimentos resinosos, resultando assim na satisfação do cirurgião-dentista e sobretudo na do paciente.

REFERÊNCIAS

- [1]. Conceição EM. Dentística: Saúde e Estética 2ª Ed. 2007.
- [2]. Bottino MA, et al. Estética em reabilitação oral: "metal free". São Paulo: Artes Médicas. 2001; 495p.
- [3]. Phillips A. Cerâmicas odontológicas. In: Anusavice KJ. Phillips materiais dentários. 11ª ed. Rio de Janeiro:Elsevier. 2005: 619-77.
- [4]. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. J Prosthet Dent. 2007; 98(5):389-404.
- [5]. Marquardt P, Strub JR. Survival rates of IPS empress 2 all-ceramic crowns and fixed partial dentures: results of a 5-year prospective clinical study. Quintessence Int.2006; 37(4):253-9.
- [6]. Clavijo VGR, Souza NC, Andrade MF.IPS e.max: harmonização do sorriso. R Dental Press Estét, Maringá. 2007; 4(1):33-49.
- [7]. Attia AA, Abdelaziz KM, Freitag S, Kern M. Fracture load of composite resin and feldspathic all-ceramic CAD/CAM crowns. J Prosthet Dent. 2006; 95(2):117-23.
- [8]. McLean JW. Evolution of dental ceramics in the twentieth century. J Prosthet Dent. 2001; 85(1):61-6.
- [9]. Raigrodski AJ. Contemporary materials and Technologies for all-ceramic fixed partial dentures: a review of the literature. J Prosthet Dent. 2004; 92(6):557-62.
- [10]. Souza NC, Kabbach W, Clavijo VGR, Andrade MF. Revista de Odontologia da UNESP. 2006; 35.
- [11]. Xie H, Wang X, et al. Effects of sol-gel processed silica coating on bond strength of resin cements to glass-infiltrated alumina ceramic. J Adhes Dent. 2009; 11(1):49-55.
- [12]. Stewart GP, Jain P, Hodges J. Shear bond strength of resin cements to both ceramic and dentin. J Prosthet Dent. 2002; 88:277-84.
- [13]. Baratieri LN, *et al.* Soluções clínicas: fundamentos e técnicas. Florianópolis: Ponto. 2008; 606p.
- [14]. De Carvalho RF, et al. Influence of silane heat treatment on bond strength of resin cement to a feldspathic ceramic. Dent Mater J. 2011; 30(3):392-7.

- [15]. Fabianelli AS, Pollington S, et al. The effect of differentsurface treatments on bond strength between leucite reinforced feldspathicceramic and composite resin. J Dent. 2010; 38(1):39-43.
- [16]. Gomes JC, et al. Odontologia Estética: Restaurações Adesivas Indiretas. São Paulo: Artes Médicas. 1996; 213.
- [17]. Kubo CS, Almeida Junior AA, Ayres KCM, Adabo GL, Muñoz OFC – Rev Odontol UNESP, Araraquara. 2011; 40(esp):97.
- [18]. Christensen RP, Ploeger BJ. Metal and alumina fixed-prosthesis frameworks veneered with layered or pressed ceramic: a three-year report. J Am Dent Assoc. 2010; (141)11:1317-29.
- [19]. Sailer I, Feher A, Filser F, Gauckler LJ, Luthy H, Hammerle CH. Five-year clinical results of zirconia frameworks for posterior fixed partial dentures. Int J Prosthodont. 2007; 20(4):383-8.
- [20]. Heintze SD, Rousson V. Survival of zirconia and metal-supported fixed dental prostheses: a systematic review. Int J Prosth. 2010; 23(6):493-502.
- [21]. FradeaniM,etal.Porcelain Laminate Veneers: 6-to 12-Year Clinical Evaluation-A Retrospective Study. The Inter-national Journal of Periodontics & Restorative Dentistry.2005; 25(1):09-17.
- [22]. Dorri M. All-ceramic tooth-supported single crowns have acceptable 5-year survival rates. Evid Based Dent. 2013.14(2):47.
- [23]. Wu WS, Xu PC, Zhou ML.A short term clinical evaluation of IPS e.max Press all-ceramic crowns. Shanghai Kou QiangYiXue. 2011; 20(3):304-7.
- [24]. FabianelliA,et al. Traditional and CAD/CAM generatedmetal-free restorations. 12-Month follow-up. Dent Mater. 2010; 26:50-1
- [25]. Iriyama NT, Tango RN, Manetta IP, Sinhoreti MAC, SobrinhoLC, Ferreira GS, et al. Effect of light-curing me-thod and indirect veneering materials on the Knoop hard-ness of a resin cement. Dent Mater. 2009; 23(2):108-12.
- [26]. Pegoraro TA, Silva NRFA, Carvalho RM. Cements for use in esthetic dentistry. Dent Clin N Am 2007; 51(2):453-71.
- [27]. Hoffman N,PapsthartG,HugoB,Klaiber B. Comparison of photo-activation versus chemical or dual-curing of resin-based luting cements regarding flexural strength,modulus and surface hardness. J Oral Rehabil. 2001; 28(11):1022-8.
- [28]. Marquardt P, Strub JR. Survival rates of IPS empress 2 all-ceramic crowns and fixed partial dentures: results of a 5-year prospective clinical study. Quintessence Int.2006;37(4):253-9./ Segal BS. Relative restrospective assessment of 546 aal-ceramic anterior and posterior crowns in general practice. J Prosthet Dent. 2001; 85(6):544-50.
- [29]. Calamia JR, Calamia CS. Porcelain laminate veneers: reasons for 25 years of success. DentClinNorth Am. 2007;51(2):399-417.

INTOXICAÇÃO POR VARFARINA: RELATO DE CASO

WARFARIN INTOXICATION: A CASE STUDY

AMANTINA APARECIDA **VAIS**¹, ELLEN PRISCILLA DOS SANTOS **CUNHA**^{1*}, JHENIFER APARECIDA **SUCUPIRA**¹, JUSSÂNIA NATALI TONSIS **LABBADO**²

- 1. Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médica residente de Clínica Médica do Hospital Metropolitano de Sarandi.
- * Rua Deputado Ardinal Ribas, n 36, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87030-100. ellenpcunha@hotmail.com

 $\mathbf{Recebido}$ em 21/09/2015. \mathbf{Aceito} para publicação em 29/112015

RESUMO

O relato abaixo discorre sobre uma paciente de 32 anos, do sexo feminino em tratamento crônico com varfarina devido colocação de válvula cardíaca mecânica. A paciente em questão apresentou sinais de distúrbios da coagulação após superdosagem do fármaco. Muitos estudos relatam que isto ocorre por uso incorreto do medicamento e por sua grande interação com várias outras substâncias. Muito embora a descompensação hemodinâmica tenha se instalado neste caso, esta foi controlada com medidas efetivas, como o uso de vitamina k e suspensão da droga. Após otimização da dose medicamentosa correta para a paciente e controle dos exames laboratoriais, esta recebeu alta hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: Intoxicação, varfarina, aines, cumarínicos.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate microbiological studies showing the effectiveness of file cleaning method after endodontic treatment and before sterilization. The systematic review used PUBMED, SCIELO, CAPS and GOOGLE SCHOLAR databases. Moreover library books database from Ingá University between 2000 and 2014. Based on the current literature review, a endodontic file cleaning protocol is necessary before the sterilization. In this way the sterilisation will be really efficient. The most cited protocol and more successful was obtained with the use of brushing associated with ultrasound. It should be performed for adequate cleaning of endodontic files to then be sterilized.

KEYWORDS: Cleanliness, files, disinfection, sterilisation, dirtiness

1. INTRODUÇÃO

A varfarina é o anticoagulante mais utilizado no mundo. Pertence ao grupo de cumarínicos, drogas antagonistas da vitamina K, que quando ativada, participa da cascata de coagulação. No Brasil é administrada para prevenir e tratar eventos tromboembólicos, principalmente em pacientes com válvula mecânica, fibrilação atrial crônica, trombose venosa profunda, embolia pul-

monar e miocardiopatia dilatada.9

A intoxicação pela varfarina ocorre principalmente em adultos. A droga tem alta biodisponibilidade, sendo comum sua interação medicamentosa com muitas outras classes, como anti-inflamatórios e antibióticos que podem aumentar sua potência. Além disso, são muito comuns os casos de overdose intencional.6 A hemorragia é o efeito adverso mais comum do anticoagulante em questão, podendo ocorrer em membranas mucosas, região subconjuntival, na forma de hematúria, epistaxe e equimoses em casos mais simples e hemorragia gastrointestinal, intracraniana e sangramento retroperitoneal em casos mais graves.⁶ Por esses e outros motivos apresentados no artigo, o monitoramento dos efeitos da varfarina devem ser realizados continuadamente, principalmente através do INR (InternationalNormalizedRatio), critério padronizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1982.⁵

Este artigo tem como objetivo o relato de caso de intoxicação por varfarina e através de revisão bibliográfica de livros, revistas, periódicos e sites de literatura científica, identificar as principais causas dessa intoxicação e seus principais sinais e sintomas. Além disso, é de suma importância o controle laboratorial rigoroso e periódico em pacientes com uso crônico de anticoagulantes.

2. RELATO DE CASO

G.M.R., 32 anos, sexo feminino, residente na cidade de Sarandi-PR, foi admitida no Pronto Socorro do Hospital Metropolitano referindo um quadro de dispneia há mais de uma semana, associada a epistaxe, hematúria e melena há 3 dias. Este se iniciou logo após episódio gripal, quando a paciente auto medicou-se com nimesulida e paracetamol, e, por iniciativa própria, aumentou a dose de varfarina, fármaco que usava há 7 anos devido um reparo cardíaco com colocação de válvula mecânica. Apresentou desde então icterícia, dor abdominal e edema de membros inferiores. Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, afebril, lúcida e orientada em tempo e espaço, ictérica e hidratada. A ausculta pulmonar revelava murmúrios vesiculares reduzidos bilateral-

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

mente e estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares, devido à pneumonia instalada. Demais aparelhos sem alterações. A tabela a seguir expõe os resultados dos exames laboratoriais em sequência cronológica:

Tabela 1. Sequência de hemograma. É possível analisar através desta a correção da anemia instalada na paciente devido a intoxicação pela varfarina

HEMOGRAMA

			Odiani	
	1°dia	2°dia	3°dia	5°dia
Hb	10,5g/dL	8,5g/dL	8,8g/dL	9,3g/dL
Ht	33,2%	25,1%	25,9%	27,8%
Leucó citos	12.000/m m ³	6.400/mm 3	7.400/m m ³	8.500/mm³
Pla- quetas	218.000/m m ³	270.000/m m ³	380.00/ mm ³	376.000/mm³

Tabela 2: Sequência de exames laboratoriais. Os valores de TAP e INR foram regularizando com os dias de acordo com as otimizações das doses de varfarina, até atingir ponto ótimo para paciente em questão, diminuindo assim o risco de eventos tromboembólicos e possibilitando a alta hospitalar

a ana m	ospitaiai.						
	1°	2°	3°	5°	9°	11°	12°
	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia
Bilir-		3,70		3,00			
rubina total		mg/Dl		mg/dL			
Bilir-		2,00		1,70			
rubina direta		mg/dL		mg/dL			
Bilir-		1,70		1,30			
rubina indi-		mg/dL		mg/dL			
reta							
Crea-		1,60		1,35			
tinina		mg/dL		mg/dL			
Tap	124	30,1 s	15 s	12,5 s	13 s	14 s	19,5
	S						s
INR	11,3 7	2,99	1,26	1,00	1,14	1,14	1,74
Kptt		73 s		38 s			
TGO				60 U/L			
TGP				40 U/L			

Em um primeiro momento foi realizado a total suspensão da varfarina, administrado vitamina K para o controle do INR e reversão da ação do anticoagulante. Além disso, como esquema terapêutico, foi administrado carvedilol, aldactone, enoxaparina 40 mg subcutâneo 1 vez ao dia e levofloxacino. No 5° dia de tratamento hospitalar, foi reiniciado o uso de varfarina na dose de 5 mg. Nos dias posteriores, seguiu-se o esquema: 6,25 mg e 5 mg em dias alternados. Depois, aumentou-se para 7,5 mg e 5 mg também em dias alternados.

As doses de varfarina indicadas foram monitorizadas periodicamente através de TAP e INR. Após regulação destes valores, dentro dos critérios estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Valvopatias de 2011, para portadores de válvula mecânica, e melhora significativa do quadro de icterícia, paciente recebeu alta hospitalar, com

encaminhamento para cardiologista para dar seguimento ao tratamento ambulatorial.

3. DISCUSSÃO

A varfarina tem início de ação previsível e boa biodisponibilidade.8 Seu mecanismo de ação consiste em antagonizar a vitamina K, interrompendo a carboxilação dos fatores II, VII, IX, X da coagulação, levando à formação de fatores inativos. Este fármaco é metabolizado no fígado, sendo excretado pela urina e fezes.⁵ É eficaz na prevenção e tratamento de tromboses venosas profundas e tromboembolia em pacientes com fibrilação atrial, válvulas cardíacas artificiais, cateteres situados em veias centrais, bem como em pacientes que sofreram infarto do miocárdio. Seu uso deve ser monitorizado de forma cautelosa e periódica, evitando a superdosagem que pode causar sangramentos. Nesse caso, a retirada imediata da terapia com varfarina e substituição por heparina é indicada. Somente após controle dos eventos hemorrágicos é possível reiniciar terapia cumarínica em dose baixa, continuando o tratamento com heparina em 2-3 dias posteriores. A dose de varfarina pode ser aumentada gradualmente com o decorrer o tratamento, a fim de aperfeiçoá-la de acordo com a melhora clínica do paciente. O controle realizado simultaneamente é feito através da medida do tempo de ação da trombina (TAP), expresso pelo INR. Os principais fatores de risco para sangramento em pacientes recebendo cumarínicos são níveis elevados de INR > 5 e idade avançada.² Medicamentos como anti-inflamatórios podem cursar com interação medicamentosa, que são definidas como a modulação da atividade farmacológica de um determinado medicamento pela administração prévia ou concomitante de outro medicamento. Quando ocorre interação, as propriedades farmacológicas (efeito) de um dos medicamentos ou de ambos são aumentadas ou reduzidas. O medicamento que precipita a interação é denominado medicamento precipitante, enquanto que o medicamento cuja ação é afetada é conhecido como medicamento objeto. 4 O anti-inflamatório aumenta a atividade anticoagulante da varfarina podendo levar à graves quadros de intoxicação.3O risco de sangramento aumenta com a intensidade e a duração da terapia anticoagulante, o uso de outros remédios que interferem na hemostasia e a presença de fonte anatômica de sangramento. Pacientes em uso de varfarina devem ser informados sobre os sinais e sintomas da intoxicação cumarínica, e deve-se efetuar uma monitoração laboratorial em intervalos frequentes durante doenças intercorrentes ou em caso de qualquer mudança na medicação ou dieta. Na prática clínica esta associação pode aumentar o risco de hemorragia em 5,8 vezes. Além disso, AINEs irritam a mucosa gástrica, o que também pode ocasionar sangramentos que se agravam perante o uso de varfarina. Este aumento do efeito anticoagulante, gerado pela associação com AINEs, tem mecanismo incerto, mas possivelmente ocorre à diminuição do metabolismo hepático, e deslocamento dos anticoagulantes de suas proteínas plasmáticas. No estudo de Kyung e colaboradores (2010) com 98 pacientes, foi observado que ao iniciar o uso de um AI-NE em usuário de varfarina, pode ocorrer um aumento no valor do INR em 39,8% dos pacientes. Neste mesmo estudo, o AINE meloxicam apresentou maior INR se comparado com outros AINES, com isso aumentando o risco hemorrágico. Entre os AINEs, o ácido acetilsalicílico (AAS) inibe a agregação plaquetária, podendo potencializar os efeitos da varfarina, aumentando o risco de hemorragias, como foi observado em estudos da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SO-CESP,2003) e de Korolkovas (1994). Laksman (2012) indica um possível aumento do efeito anticoagulante da varfarina com celecoxibe, etoricoxibe, flubiprofeno, piroxicam e sulindaco, porém segundo Chung e colaboradores (2005), os AINES COX-2 seletivos, como o celecoxibe, podem ser uma opção mais adequada para associar-se com a varfarina, uma vez que produzem um aumento leve, mas não significante do sangramento gastrointestinal.⁵ Em casos de intoxicação mais severa, sintomas como dor abdominal aguda, hemorragia maciça (geralmente interna), choque e até coma podem ocorrer. È importante ressalvar que na intoxicação por cumarínicos não há petéquias, apenas equimoses e hematomas. A sintomatologia pode, no entanto, ser mais severa na presença de doença subjacente como parasitoses, anemia ou doença hepática. Nesta última, a hepatite medicamentosa causada pela intoxicação, apresenta características clinicas e laboratoriais típicas, como icterícia, alterações de enzimas hepáticas, colúria, adinamia e hiporexia. O tratamento da superdosagem pode ser feito com o uso de vitamina k, suspensão da droga, complexo protrombínico ou plasma fresco congelado, com o objetivo de levar o valor do INR a faixa terapêutica entre 2 e 3 em pacientes hígidos, e entre 2,5 e 3,5 em pacientes com válvulas mecânicas cardíacas.² Outros métodos disponíveis são esvaziamento gástrico por lavagem gástrica e uso de carvão ativado em doses repetidas associado a catárticos.

4. CONCLUSÃO

Por ser um medicamento amplamente utilizado na clínica médica, a varfarina deve ser monitorizada de forma cautelosa e periódica, evitando-se a superdosagem pelo uso incorreto e interação com outras substâncias.¹ O uso de AINES associado à varfarina aumenta sua atividade anticoagulante, o que pode desencadear graves quadros de intoxicação.³ É de suma importância ressaltar a associação entre a clínica e o controle laboratorial em pacientes com uso crônico do anticoagulante e sua suspensão quando os limites do INR desejado foram excedidos.

REFERÊNCIAS

- [01] Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. Revista Brasileira Reumatologia. 2006; 46(6):398-406.
- [02] Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. Arq Bras Cardiol. 1998; 70(1):9-13.
- [03] Schallemberger JB, Pletsch MU. Riscos de uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). XXII Seminário de Iniciação Cientifica. 2014.
- [04] Kawano DF, et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2006; 42(4):487-95.
- [05] Schallemberger JB, et al. Interação medicamentosa entre os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e a varfarina: uma revisão. XXII Seminário de Iniciação Científica. 2014.
- [06] Olson KR, et al. Warfarin and super warfarin toxicity: background, etiology, epidemiology. Medscape. 2014; 1-7.
- [07] Caetano N. Guia de remédios. 8. ed. São Paulo: editora Escala. 2007; 703 p.
- [08] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2012; 2112 fls.
- [09] Molina FT, Júnior GZ. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. SaBios: Rev Saúde e Biol. 2014; 9(2):75-82.
- [10] Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz brasileira de valvopatias. 2011; 97(Supl.1):97.

USO DE HIDROXIURÉIA POR 9 ANOS EM UMA PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME: RELATO DE CASO

USE OF HYDROXYUREA FOR 9 YEARS IN A PATIENT WITH SICKLE CELL DISEASE: CASE REPORT

TATIANE CIRENE SCHUARB **JACINTO**¹, WELLINTON MUNIZ DO **NASCIMENTO**², GERSON **ZANUSSO JUNIOR**³

- 1. Biomédica, graduada pela Faculdade Ingá, Maringá PR; 2. Biomédico graduado pela Faculdade Ingá, Mestre em Ciências da Saúde (UEM), Especialista em Anatomia e Histologia (UEM), Bolsista de Apoio Técnico (CNPq) do Laboratório de Imunologia Aplicada da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); 3. Mestre em Ciências Farmacêuticas (UEM), e docente do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ (UNINGÁ).
- * Rua Gov. Manoel Ribas 245, apto 101, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 04/09/2015. Aceito para publicação em 10/11/2015

RESUMO

Originária no continente africano, a anemia falciforme (AF) se espalhou por toda a América através do tráfico negreiro e difundida com a miscigenação racial. É uma doença hereditária, que entre suas principais características fisiopatológicas estão, alterações na estrutura molecular da hemoglobina, doença hemolítica crônica e alteração morfológica da hemácia em forma de foice. Atualmente seu tratamento é feito por meio do transplante de medula óssea, medida considerada de alto risco devido a suas complicações e elevada taxa de mortalidade, e por administração de hidroxiuréia (HU), sendo a primeira terapia com eficiência comprovada no controle da AF. O objetivo deste trabalho foi realizar um relato de caso de uma paciente, com uso prolongado por nove anos da hidroxiuréia no tratamento da AF, avaliando seus efeitos, benefícios, reações adversas relevantes e o impacto na qualidade de vida do paciente durante o período do estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroxiuréia, anemia falciforme, tratamento.

ABSTRACT

Originating in the african continent, the sickle cell anemia (FA) has spread across America through the slave trade and with widespread racial miscegenation. It is a hereditary disease, which among its main pathophysiological characteristics are, changes in the molecular structure of hemoglobin, chronic hemolytic disease and morphologic alteration of sickle-shaped red blood cells. Currently treatment is done through the bone marrow transplant, as considered high risk due to its complications and high mortality rate, and administration of hydroxyurea (HU), the first therapy proven efficiency in controlling AF. The goal of this work is to make a case report of a patient with prolonged use by nine years of hydroxyurea in the treatment of AF, evaluating its effects, benefits, relevant adverse reactions and the impact on quality of life of patients during the study.

KEYWORDS: Hydroxyurea, sickle cell anemia, treatment.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença que pertence a um grupo de anemias hemolíticas hereditárias, dentre as quais tem em comum a prevalência da hemoglobina S (HbS) dentro da hemácia. As hemoglobinopatias são as principais e mais frequentes doenças genéticas que afetam seres humanos em todo o mundo¹.

Originária do continente Africano, a AF foi introduzida na América por meio do tráfico negreiro e difundida por conta da miscigenação racial, portanto, a sua prevalência maior é na população afrodescendente².

A hemoglobina (Hb) é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos que tem a função de transportar oxigênio (O2) no organismo. Ela é composta por quatro subunidades unida a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que receber ou liberar o oxigênio nos tecidos. Sua estrutura são formadas por um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa- e zeta-) e o outro de cadeias do tipo não-alfa (beta-, delta-, gama- e epsílon-). Cada cadeia polipeptídica é formada por uma sequência de aminoácidos, tendo as cadeias alfa 141 aminoácidos e as cadeias não-alfa 146^{3,4}.

A doença falciforme é uma mutação pontual no gene da globina beta, na qual o sexto aminoácido da cadeia, o ácido glutâmico, é substituído pela valina⁵. Devido a mutação a molécula de hemoglobina normal (HBA), da origem a hemoglobina S (HBS), que em estado de desoxigenação é responsável por alterações na estrutura molecular da hemoglobina alterando a morfologia do eritrócito para a forma de foice⁶.

Uma vez que a Hbs sofre a desoxigenada, tornan-

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

do-se insolúvel e formando fibras polimerizadas, após a reoxigenação, o polímero se desfaz e o eritrócito volta ao normal. Devido a frequência de eventos de polimerização e despolimerização podem ocorrer danos irreversíveis à membrana do eritrócito, ocorrendo a falcificação. Essas hemácias deformadas dificultam a circulação sanguínea e quando associada ao aumento de leucócitos, provocam lentidão e dificultando o fluxo nos capilares sanguíneos, dando origem a vaso oclusão. A hemólise é a outra manifestação, que leva a falcificação das hemácias, pois as hemácias deformadas são retiradas da circulação e destruídas pelos macrófagos⁷.

Estudos revelam que a mortalidade de crianças de até 5 anos por anemia falciforme podem atingir de 25% até 30%, revelando que é de suma importante e necessidade que se tenha um diagnóstico precoce a fim de se instituir o tratamento para que somente assim possa se ter a diminuição da morbimortalidade⁸.

Atualmente, para o tratamento desta patologia, têm-se o transplante de medula óssea e a hidroxiuréia (HU), sendo que o transplante é considerado uma medida de curativa, porém é considerada uma medida de alto risco, pois apresenta um grande número de complicações e uma elevada taxa mortalidade. Por sua vez a HU faz com que se tenha um aumento da síntese de Hb F e não causam efeitos adversos severos em adultos². Deste modo, o uso desta medicação é a primeira terapia que tem sua eficácia comprovada na melhora e na prevenção das crises da AF³, ainda, é a única terapia aprovada para pacientes que apresentam manifestações de grau moderado a graves, sendo que cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora¹¹0.

São diversos os efeitos da HU que agem diretamente nos mecanismos fisiopatológicos da doença, de modo que não tem ação somente no aumento da síntese da HbF, bem como faz com que se tenha uma diminuição da quantidade de neutrófilos, hidratação eritrocitária e diminuição da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos¹¹.

Dentre as reações adversas estão enxaqueca, pirexia, dores de garganta, ulcerações na boca e nos lábios, hemorragias ou hematomas causados pela trombocitopenia, tonturas, alucinações, cefaleia, crises convulsivas, dores articulares, edema nos pés ou nos membros inferiores, que estão associados com curto prazo de HU no sangue, relaciona diretamente com a dose e com base em seu mecanismo de ação, sendo esta uma característica própria da terapêutica da HU. Devendo-se observar tais parâmetros por meio de exames hematológicos, que apresentaram uma leucopenia, trombocitopenia, diminuição da contagem de eritrócitos e reticulócitos, para que se tenha a reversão do quadro basta apenas diminuir a dose e realizar o controle hematológico periódico 12,13.

Sendo que os efeitos colaterais da hidroxiuréia mais frequentemente encontrados e conhecidos são a mielos-

supressão, considerado um efeito de curto prazo, e ainda se tem os efeitos de erupções cutâneas, perda de cabelos, pirexia, hiperpigmentação de unhas e ulcerações em membros inferiores em pacientes com síndromes mieloproliferativas. Em relação ao uso de HU há relatos de sintomas gastrointestinais, devendo se ter cuidado com a redução da dose em pacientes com insuficiência renal uma vez que a excreção do medicamente é por meio do rim, e estudos comprovam que o risco de desenvolvimentos de neoplasias associada à HU é de baixo risco^{10,14}.

Desta forma, o objetivo do trabalho é realizar um levantamento de dados de um paciente com AF com uso há 9 anos de hidroxiuréia, avaliando seus efeitos, benefícios e reações adversas relevantes na qualidade de vida do paciente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado por avaliação retrospectiva do uso de HU por uma paciente do sexo feminino, raça parda, 27 anos, a qual foi diagnosticada como portadora de AF, no ano de 1986, aos 3 meses de idade e o protocolo terapêutico do uso da hidroxiuréia, foi instituído em fevereiro de 2005. Deste modo, trata-se de um estudo posterior ao tratamento com comparação aos parâmetros hematológicos antes do tratamento ser instituído e a observação dos parâmetros clínicos, tais como a ocorrência de crises vaso-oclusivas e síndromes torácicas agudas relatadas por meio do questionário fornecido pela paciente.

Foi realizada uma análise dos resultados de exames laboratoriais no período de fevereiro de 2001 a agosto de 2013. O trabalho foi iniciado após a ciência da paciente do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e sua devida assinatura.

3. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, raça parda, atualmente com idade de 27 anos, diagnosticada no ano de 1986 com Anemia falciforme aos três meses de idade por meio de resultados observados no teste do pezinho, sendo a patologia desconhecida dos familiares.

Desde seu diagnóstico confirmado, a paciente passou por inúmeras internações devido às crises torácicas, vaso-oclusivas e pneumonia. No tratamento geralmente eram utilizados solução fisiológica para a hidratação, oxigênio e também analgésicos para controlar as dores, além das transfusões sanguíneas.

Em 2002, houve um internamento por pneumonia e dois internamentos por crises de dores intensas, havendo necessidade de duas transfusões sanguíneas neste ano.

No ano de 2003 foram necessárias quatro internações por dor torácica, com pirexia, cefaléia e foram realizadas mais duas transfusões.

Em 2004, procurou atendimento hospitalar com dores abdominais intensas, pirexia, palidez e desmaios e necessitou de uma transfusão. No mesmo ano, retornou ao hospital, sendo novamente internada com pirexia, dor no corpo, principalmente em membros inferiores, cistite sendo utilizados analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios.

Em fevereiro de 2005, foi iniciado o tratamento com hidroxiuréia, sendo disponível em cápsulas de gel sólido contendo 500 mg do princípio ativo. O tratamento foi inicialmente com uma cápsula, administrada diariamente por via oral. No início do tratamento a paciente apresentou tonturas, cefáleia, náuseas, diarréias, queda do cabelo, enfraquecimento das unhas e ressecamento da pele, que foram devidamente controlados por meio de medicação em resposta ao mecanismo de ação.

No mês de julho, durante uma viagem com sua turma de faculdade a paciente sentiu-se mal, e foi internada por cinco dias devido a vaso-oclusão, recebendo fluidoterapia e medicações endovenosas para o controle da dor.

No ano de 2006, houve mais uma internação por crises dolorosas.

Em 2007, ocorreu um novo ajuste da dose para duas cápsulas. Ainda neste mesmo ano, houve um internamento por crises dolorosas e devido a um resfriado.

Em 2008 foi hospitalizada, com uma crise dolorosa e posteriormente pelo desenvolvimento de pneumonia.

Nos anos de 2009 a 2012 a paciente relatou que teve episódios de dores, sendo apenas controladas com medicação, não sendo necessária nenhuma internação ou transfusão sanguínea. Notou-se uma melhora no seu quadro clínico, pois a paciente relatou que sofria muitas dores na coluna, membros superiores e inferiores e dores abdominais. Esses sintomas foram amenizados ou até anulados, devido à ação do medicamento.

Porém no ano de 2012, teve uma crise de dor intensa que foi necessária a sua internação e em 2013, no mês de fevereiro, durante surtos de dengue a paciente contraiu a doença e ficou internada por 10 dias em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) com pneumonia, derrame pleural e realizou transfusão sanguínea e novamente foi internada em novembro para reidratação.

4. DISCUSSÃO

Em pacientes falcêmicos, os sinais clínicos surgem desde o primeiro ano de idade e prevalecem ao longo da vida, sendo estas as crises dolorosas como as vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda, provocadas por infecções bacterianas; no caso da síndrome torácica aguda, sendo estas responsáveis pelas internações hospitalares e em alguns casos levando a morte¹⁵.

A manifestação mais característica da anemia falciforme é a crise vaso oclusiva. As crises dolorosas são desencadeadas através do processo de obstrução da microcirculação ocasionada pelas hemácias em formato de foice, sendo este o pior aspecto clínico, pois as crises incidem de forma inesperada e sem sintomas aparentes, interferindo diretamente na vida do paciente. Após episódio de infecção, há febre, desidratação e acidose e podem predispor a vaso oclusão¹⁶. A paciente era acometida por vários episódios de dor. Suas principais queixas constituíam de dores nos membros inferiores, principalmente na região do joelho, com formação de edema, seguidas de dores abominais e na região da coluna. E algumas vezes dores nos membros superiores, sendo na região do cotovelo e nas mãos. Antes do tratamento as crises vaso oclusivas eram fortes, com dores generalizadas, que gerava uma frequência de internamento, que eram em média de 3 a 4 anuais e com o medicamento houve a diminuição para 1 a 2 anuais.

A Síndrome Torácica Aguda (STA) é a segunda maior causa de hospitalizações, comumente ocorre após uma crise vaso oclusiva. A STA é caracterizada pela presença associada à febre, tosse, dor torácica, taquidispnéia, com infiltrado pulmonar¹⁷. A paciente antes do uso da HU sofreu em média 5 STA, geralmente causadas por pneumonia, a mesma relatava sentir dor torácica, dificuldade para respirar, além de tosse, cansaço e febre. Sendo necessária a realização em algumas vezes de transfusões. As internações por a STA foram 5 antes do uso de HU e 2 após o início do tratamento, sendo uma delas após a paciente contrair dengue, levando a um quadro de pneumonia com derrame pleural, ficando internada por 10 dias em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) e necessitou de uma transfusão.

Após o uso da HU a paciente obteve uma melhora clínica muito significativa, pois as crises dolorosas diminuíram para menos da metade, e quando aparecem são fracas, e não lhe impossibilita mais de ter uma rotina normal. As dores na coluna e abdominais são frequentes, em menor intensidade o cansaço ainda persiste, mas o controle das mesmas é possível em casa, sem a necessidade de internamento hospitalar, refletindo também na redução das transfusões sanguíneas. Desta forma através da utilização da HU, notou-se uma redução para menos da metade de internamento e tranfusões em razão ao aumento da concentração da Hb F, proporcionada pelo uso de HU.

No tratamento com hidroxiuréia, o mecanismo ocorre por meio da ação através da indução da hemoglobina (Hb). O medicamento bloqueia a ribonucleotídeo redutase, abolindo o radical tirosol no seu sítio da enzima e, sem o radical livre, o ribonucleotídeo redutase, inibe a conversão de nucleotídeos em desoxinucleotídeos, gerando a inibição da síntese de DNA. Neste sentido a hidroxiuréia contribui alterando a expressão da forma da HbF, que impede a polimerização da HbS, atenuando que os eritrócitos fiquem em formato de foices ^{2,14,18,19,20,21}.

Silva-Pinto (2013)²² relata que o uso de HU diminui episódios dolorosos, o tempo de internação hospitalar e transfusões. Possibilitanto uma redução de 50% na ocorrência de novos episódios de síndrome torácica agúda.

Com o uso da HU foi observado melhora nos parâmetros clínico-laboratoriais como, aumento da Hb total, hematócrito, aumento da HbF e atenuação no número de reticulócitos (Tabela 01). A anemia falciforme faz com que se tenha uma redução da hemoglobina total e uma acentuada reticulocitose que são características da anemia hemolítica, e quando se tem uma diminuição do nível de reticulócitos durante o tratamento é sugestivo da diminuição da hemólise ^{2, 23, 24,25}.

Tabela 01. Parâmetros hematológicos avaliados no período de fevereiro de 2001 a agosto de 2013.

questionário, a paciente manifestou tonturas, cefáleia, náuseas, diarréias no início do tratamento sendo estes controlados. Outros sinais relacionados ao retardo do crescimento das células causados pela HU foram queda do cabelo, enfraquecimento das unhas e ressecamento da pele. Segundo Figueiredo (2007)¹⁰, essas reações são comuns em paciente que fazem uso do medicamento. Mas dentre outras reações adversas graves, como mielossupressão, pancitopénia e ulceração, que poderia causar até suspensão do tratamento, a mesma não apresentou nenhum sintoma, possibilitando o progresso do tratamento.

Segundo o Ministério da Saúde^{28,} os benefícios esperados pelo uso de hidroxiuréia são: banir ou reduzir os episódios de dor; aumento da produção de HbF; elevação, mesmo que discreto da concentração total da Hb; dimi-

Parâmetros Hematológicos (média)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Hemoglobina (g/dl)	8,4	7,9	8,9	9,1	10,3	10,2	10,3	10,6	10,6	10,2	10,5	11,2	10,6
Hb F (%)	*	*	4,3	4,8	5,5	*	*	8,8	10,8	16,9 / 22,4	21,2	*	*
Hematócrito (%)	24,9	22,8	29,6	29,4	29,3	30,0	31,2	29,5	29,5	30,3	30,5	27,3	30,4
Reticulócitos (%)	*	*	6,9	8,1	*	*	7,5	13,8	*	4,5	3,8	1.8	3,0
VCM (fl)	94,7	91,96	104,1	107,7	110,2	112,3	107,0	109,9	103,8	114,3	116,7	112,8	113,2
Leucócitos Global (mm3)	12.300	25.000	15.550	8.870	10.625	8.300	9.050	11.900	9.750	9.300	9.975	9.000	6.150
Plaquetas (mm3)	257.370	*	297.440	382.000	487.500	486.500	446.500	410.000	487.500	387.500	436.500	399.500	366.000

^{*} dados não informados.

A partir dos resultados hematológicos, é observado que após a terapia com HU houve aumento dos valores de HbF relacionando-se com a principal finalidade terapêutica da droga, possibilitando a redução da aderência ao endotélio vascular dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, propiciando episódios de crise vaso-oclusivas menos frequentes ao paciente.

Sabendo-se que o uso da HU tem ação sobre a linhagem eritrocitária por meio da elevação no nível de HbF em mais da metade dos pacientes tratados, é frequente também, observar aumento do VCM^{2,24,26,27} como relatado na tabela 01. O medicamento pode levar a um quadro de macrocitose, que é expresso a partir do aumento do VCM, já que a HU dificulta o reconhecimento do ácido fólico. Desta forma se faz necessário o uso profilático de ácido fólico².

Dentre todos os efeitos colaterais que possam vir a acontecer a mielossupressão é considerado o mais preocupante, exigindo uma monitorização constante do paciente por meio de exames periódicos. Como demonstrado nos resultados da tabela 01, mesmo com o uso por mais de 9 anos de HU o paciente não manifestou, laboratorialmente, indícios de mielossupressão, apresentando valores de leucócitos e plaquetas dentro dos valores aceitáveis de referência.

Durante o período do estudo, com o uso do

nuição dos episódios de síndrome torácica aguda; decréscimo do número de hospitalizações; atenuação do número de transfusões sanguíneas; suavizar os danos causados nos órgãos e/ou tecidos e elevação do bem-estar e da qualidade de vida do paciente. Nesse sentido, relacionando-se ao relato apresentado, o uso de HU apresentou excelente eficácia para a portadora de AF, apresentado clinicamente e laboratorialmente.

5. CONCLUSÃO

Atualmente a Doença Falciforme é uma das doenças hereditárias mais comuns no Brasil, o que representa um sério problema de saúde pública. A hidroxiuréia vem sendo a melhor alternativa para o tratamento, sendo bem tolerado pelo paciente e eficaz, minimizando as manifestações clínicas e melhorando o perfil dos exames laboratoriais.

Desta forma, constatou-se que o uso da HU foi de extrema importância na qualidade de vida da paciente. A mesma apresentou melhoras consideráveis clinicamente reduzindo as crises dolorosas e internações devidas a doença. Dentre os efeitos adversos apresentados, nenhum foi causa de abandono do tratamento, a maioria transtornos transitórios e sem prejuízo à saúde. Em suma, o uso de HU viabilizou um enriquecimento na qualidade de vida ao ponto de proporcionar ao paciente uma rotina

normal sem prejuízos a sua vida social.

REFERÊNCIAS

- [01] Guimaraes TMR, Miranda WL, Tavares Márcia MF. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(1):9-14.
- [02] Silva MC, Shimauti ELT. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2006; 28(2):144-8.
- [03] Galiza N G C, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2003; 39(1):51-56.
- [04] Mousinho-Ribeiro RC, Cardoso GL, Sousa ÍEL, Martins PKC. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30(2):136-41.
- [05] Martins PRJ, Souza HM, Silveira, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010: 32(5):378-83.
- [06] Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato NS. A fisiopatologia da anemia falciforme. Infarma Ciências Farmacêuticas. 2007; 19:3-6.
- [07] Santos FM. Principais Temas para Provas de Residência Médicaed -1° Edição: São Paulo, Editora Medcel. 2012.
- [08] Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. Jornal de Pediatria. 2004; 80(5):347-54.
- [09] Gallo HHA. O Tratamento com Hidroxiuréia em Pacientes com Anemia Falciforme. Revista Laes & Haes. 2009; 180:154-74.
- [10] Figueiredo MS. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. Rev. Bras.Hematol. Hemoter. 2007; 29(3):313-15.
- [11] Cancado RD, Lobo C, Ângulo IL, Araújo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiuréia na doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(5):361-66.
- [12] Brawley OW. National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. Ann. Intern. Med. 2008; 148(12):932-8.
- [13] Bittencourt RI, Poncele K, Almeida ACC, FassinaII K. OnstenII TG. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(2):162-70.
- [14] Davies SC, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. Blood Rev. 2003; 17:99-109.
- [15] Marques V, Souza RARR, Ramos LJ, Meneguetti DUO, Zan RA. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e Perspectivas. Rev FAEMA, 2012; 3(1):39-61.
- [16] Lobo C, Marra VN, Silva RMG Crises dolorosas na doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29(3):247-58.
- [17] Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2010; 43(3):231-7.
- [18] Golan DE; Tashijian AH; Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009.

- [19] Ware RE. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. Blood. 2002; (99):1-4.
- [20] Kovacic P. Hydroxyurea (therapeutics and mechanism): Metabolism, carbamoyl nitroso, nitroxyl, radicals, cell signaling and clinical applications. Med Hypotheses. 2011; 76(1):24-31.
- [21] Mcgann PT, Ware R E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? Curr Opin Hematol.2011; 18(3).
- [22] SILVA-PINTO AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC ,et al . Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. São Paulo Med. 2013; 131(4):238-43.
- [23] Andrade SR, et al. Características hematológicas e bioquímicas da doença falciforme no estado do Rio Grande do Norte. Rev Bras Anál Clín. 2001; 33:205-10.
- [24] Covas DT, et al. Effects of hydroxyurea on the membrane of erythrocytes and platelets in sickle cell anemia. Haematologica. 2004; 89(3):273-80.
- [25] Amaral COF, FM Nascimento FM, Pereira FD, Parizi AGS, Straioto FG, Amaral MPP Bases Para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica - U-NOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde. 2014; 16 (3):227-37.
- [26] Ulug P, Vasavda N, Kumar R, Keir L, Awogbade M, Cunningham J, Rees DC, Menzel S. Hydroxyurea therapy lowers circulating DNA levels in sickle cell anemia. Am. J. Hematol. 2008; 83: 714–716.
- [27] Pelizaro IB, Ivo LM, Domingos CRB, Araújo OMR, Salazar EAVM, et al. Hydroxyurea in the sickle cell anemia: toxicity and effectiveness.Rev Enferm UFPE on line. 2012;6(8):1864-70.
- [28] Ministério da Saúde: Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Publicada no Diário Oficial da União Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Doença Falciforme Disponível em:
 - http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt005 5_29_01_2010.html>acessado em: 08 de Julho de 2014.

A IMPORTÂNCIA DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

THE IMPORTANCE OF INCRETINS IN THE TREATMENT FOR DIABETES *MELLITUS*TYPE 2

AMANDA MARTINS CAMPOS¹, CÁSSIA REGINA DA SILVA¹, VANIA ALVES DE MATOS¹, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR², ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR³

- 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga MG; 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga MG; 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga MG; 2. Professora Mestre do curso de Biomedicina e coordenadora do curso de Enfermagem da Faculdade Única de Ipatinga MG; 3. Professor do curso de Biomedicina da Faculdade única de Ipatinga MG.
- * Rua Goiânia, 420, Caravelas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP:35164-275. cassiareginamartins@live.com

Recebido em 29/09/2015. Aceito para publicação em 10/11/2015

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, o que torna essencial as pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes no controle glicêmico e que apresentem o mínimo de efeitos adversos. No século XIX foi observado que alguns fatores eram sintetizados pela mucosa intestinal através da ingestão de alimentos que estimulam a liberação de substâncias produzidas pelo pâncreas e que são capazes de diminuir os níveis de glicose no sangue. Esses fatores foram denominados incretina. As incretinas são hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal e liberados quando ocorre a ingestão de nutrientes em sua chegada ao intestino, logo que são liberadas estimulam a secreção de insulina e têm como principais hormônios o GIP (do inglês Gastric Inhibitory Polypeptide) e o GLP-1 (do inglês Glucagon-likepeptide-1). Para o novo modelo de tratamento baseado nas incretinas foram criados os incretinomiméticos que são os análogos e os agonistas do GLP-1, os quais apresentam ações farmacológicas semelhantes às do próprio GLP-1 e têm reduzido os níveis de hemoglobina glicosilada, glicemias pós-prandiais e de jejum, diminuem a liberação de glucagon, e ainda reduzem o peso.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *Mellitus* tipo 2, controle glicêmico, incretinas.

ABSTRACT

Diabetes *Mellitus* type 2 has become a major public health problem in the world creating the need for research and development for more effective drugs on glycolic control that have minimal adverse effects. It was observed in the nineteenth century that some factors were synthesized by the intestinal mucosa through the ingestion of foods which stimulate the release of substances produced by the pancreas which are capable of reducing glucose levels in the blood. These factors were called incretins. The incretins are hormones produced by the gastrointestinal tract and released when there is a nutrient intake on its' arrival in the intestinal tract. Their release stimu-

lates insulin secretions that contain GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) and GLP-1 (the Glucagon-English likepeptide-1) hormones. For the treatment based on the new model based on the incretins, mimetic incretins have been created that are analogs and GLP-1 agonists, which exhibit similar pharmacological actions of GLP-1, reducing the levels in the glycosylated hemoglobin and postprandial glycerin. By fasting it reduces the glucagon release, allowing weight loss.

KEYWORDS: Diabetes *Mellitus* type 2, glycolic control, incretins.

1. INTRODUÇÃO

Apesar da evolução na terapia do DM nos últimos anos, mais de 60% dos pacientes não conseguem alcançar um controle glicêmico satisfatório. Em relação ao Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), se o controle glicêmico não é feito de forma adequada ocorre perda progressiva das células beta das ilhotas de Langerhans¹.

No tratamento clínico desenvolvido em pacientes com DM2 objetiva-se alcançar um bom controle glicêmico, que auxilia na prevenção das complicações agudas e das complicações crônicas².

O tratamento do paciente portador de diabetes é essencial para evitar manifestações de outras comorbidades e deve incluir tanto medidas medicamentosas quanto não medicamentosas que visem alcançar o equilíbrio metabólico, procurando tornar os níveis de glicemia, de pressão arterial e o peso o mais próximos dos parâmetros estabelecidos. Porém, o maior desafio para o controle da síndrome é manter a glicemia dentro de parâmetros adequados. O controle glicêmico almejado é a glicemia de jejum menor que 126 mg/dl e a hemoglobina glicosilada menor que 7%³.

A hipoglicemia e o ganho de peso são complicações conhecidas decorrentes dos tratamentos antidiabéticos convencionais. Por isso observou-se a necessidade de

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

terapias baseadas não só em ajustar o controle glicêmico, mas também os defeitos fisiopatológicos decorrentes da DM2 que são eles: resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, falha progressiva das células ß pancreáticas e, principalmente secreção de insulina reduzida⁴.

No início do século XIX, determinou-se o conceito incretina para definir alguns fatores sintetizados da mucosa intestinal. Estes fatores surgem da ingestão de alimentos que são capazes de diminuir os níveis de glicose no sangue. Isto ocorre através da liberação de substâncias advindas do pâncreas e proporcionou a introdução de novos medicamentos no mercado, denominados incretinomiméticos⁵.

O objetivo desta revisão bibliográfica foi apresentar uma opção medicamentosa que ofereça o mínimo de efeitos colaterais e descrever a ação das incretinas e incretinomiméticos sobre o balanço da glicose, insulina e glucagon. Este estudo se justifica por favorecer a compreensão dos benefícios advindos do uso de incretinomiméticos por pacientes com diabetes DM2.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constitui-se de revisão de literatura com a finalidade de descrever a ação das incretinas no tratamento do DM2 através de pesquisas realizadas em sites, livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Medline publicados no período de 2010 a 2015, localizados através das seguintes palavras chaves: Diabetes *Mellitus* tipo 2, controle glicêmico, farmacologia para diabetes, incretinas.

3. DISCUSSÃO

O DM é um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas pela disfunção no metabolismo da glicose, relacionado fisiologicamente à deficiência de insulina, promovendo o aumento da concentração de glicose no sangue, denominada hiperglicemia, definida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como principal condição para determinação da doença⁶.

A deficiência do organismo na regulação da glicemia pode também levar a uma baixa concentração de glicose (hipoglicemia), que juntamente com a hiperglicemia causam grande impacto na saúde, podendo em longo prazo levar o indivíduo ao desenvolvimento de diversas patologias associadas como neuropatias, nefropatias, cardiopatias e em curto prazo ao coma diabético, podendo levar à morte⁷.

A falha na secreção de insulina pelas células beta das Ilhotas de Langerhans e também a influência de fatores genéticos e ambientais determinam a forma de desenvolvimento e classificação da doença.O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é definido pela concentração elevada de glicose no sangue, devido a incapacidade do organismo de produzir insulina suficiente para a manutenção

dos níveis normais de glicemia, levando à necessidade de administração de insulina. O DM2 é caracterizado por baixa produção de insulina e resistência insulínica e geralmente não depende de administração de insulina, sendo o indivíduo tratado com fármacos que atuam no pâncreas estimulando a produção de insulina. Há também o DM gestacional e outras variações da doença^{8,9}.

A falta de adesão ao tratamento dos pacientes com DM2 normalmente causada pela rejeição aos efeitos colaterais decorrentes do uso dos medicamentos convencionais levou à necessidade de introdução de novos medicamentos capazes de trazer maiores benefícios e consequente melhora na qualidade de vida dos portadores da doença⁵.

Através de estudos realizados nos anos 60, observou-se que a glicose, quando administrada por via oral, resulta em uma resposta insulínica mais eficiente do que quando administrada por via endovenosa, estabelecendo uma ligação metabólica entre o pâncreas e o intestino. Denominado efeito incretina, esse fator estimula a liberação de hormônios incretinas pelo intestino após a ingestão de glicose, sendo esse aumento da secreção diretamente relacionado à quantidade de glicose ingerida e absorvida pela mucosa intestinal. Os hormônios incretinas são secretados pelas células endócrinas do epitélio intestinal e são capazes de aumentar a secreção de insulina em até 75% quando ocorre ingestão de 50g de glicose.

As incretinas participam na modulação da resposta das ilhotas de Langerhans e são dois os hormônios principais: o GLP-1 (glucagon like peptide-1) e o GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), sendo o GLP-1 mais relevante para o tratamento do DM2⁵.

O GIP é um peptídeo de 42 aminoácidos, clivado do precursor Pro-GIP e produzido a partir do trato gastrointestinal nas células K enteroendócrinas do duodeno e primeira porção do jejuno e inativado pela enzima dipeptidil-peptidase 4(DPP-4). É secretado após a ingestão de alimentos promovendo a melhora na secreção de insulina dependente de glicose, além de auxiliar na remoção de triglicerídeos da circulação, devido à sua capacidade de estimular a conversão de triglicerídeos em ácidos graxos, permitindo sua captação pelos tecidos periféricos através da atividade lipoprotéica¹⁰.

O GLP-1 é clivado do pró-glucagon intestinal e sintetizado pelas células L no íleo e no cólon, após a ingestão oral de nutrientes, sendo logo inativado através da clivagem pela enzima DPP-4.Ele inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico agindo como um regulador da saciedade, diminuindo assim a glicose circulante. Estudos in vivo em não humanos e in vitro revelam que o GLP-1 reduz a apoptose e favorece a proliferação das células beta. Objetivando um novo tratamento baseado nas incretinas foram desenvolvidos os incretinomiméticos que são os análogos e os agonistas

do GLP-1, farmacologicamente semelhantes ao próprio GLP-1, equivalendo o análogo do GLP-1 à liraglutida (Victoza®, Novo Nordisk) e o agonista do GLP-1 à exenatida (Byetta®, Eli Lilly Pharmaceuticals) ⁵(Tabela1).

Tabela 1. Incretinomiméticos e Inibidores da enzima DPP-4 aprovados pela ANVISA e comercializados no Brasil parao tratamento de DM

não insulino dependente.

Medicamento	Príncipio ativo	Mecanismo de ação
		Análogo do GLP-1
Victoza®	liraglutida	
Byetta $\mathbb B$	exenatida	Agonista do GLP-1
Trayenta®	linagliptina	Inibidor da
Trayenta Duo®	linagliptina +	DPP-4
	metformina	Inibidor da
		DPP-4
Onglyza®	saxagliptina	Inibidor da
Kombiglyze XR®	saxagliptina +	DPP-4
	metformina	Inibidor da
		DPP-4
Januvia®	sitagliptina	Inibidor da
$Janumet ext{ ext{ ext{$\mathbb{R}}}}$	sitagliptina +	DPP-4
	metformina	Inibidor da
		DPP-4
Galvus®	vildagliptina	Inibidor da DPP-4
Galvus Met®	vildagliptina +	Inibidor da DPP-4
	metformina	

Fonte: Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2014)¹¹.

Evidências apontam que a perda de peso é um fator que beneficia a prevenção e o tratamento do DM2, influenciando positivamente na melhoria da sensibilidade insulínica e evitando a rápida progressão da doença, mas apontam também que a maioria dos pacientes tem dificuldade de perder peso. Estudos com exenatida atestam a eficácia no uso do fármaco que contribui para uma melhora no controle glicêmico em pacientes com DM2, acompanhado por uma considerável redução no peso corporal. Essa particularidade concede à exenetida uma grande vantagem sobre muitos outros medicamentos antihiperglicêmicos, como as sulfoniluréias ou tiazolidinodionas, que tendem a provocar ganho de peso 12.

A hiperglicemia pós-prandial se apresenta como fator de risco de doenças cardiovasculares sendo mais prejudicial que os níveis plasmáticos de glicose no jejum em pacientes com DM2 e, considerando que a exenatida também reduz expressivamente a HbA1c, em jejum e hiperglicemia pós-prandial, o controle farmacológico da glicemia após as refeições com exenatida possibilita a restrição da incidência dessas complicações a longo prazo¹².

Outro fármaco desenvolvido para o tratamento de diabetes é a liraglutida. Quando ocorre um quadro de hiperglicemia, a liraglutida é capaz de inibir a secreção de glugacon e produzir maior quantidade de insulina. Isso indica que esse fármaco age dependendo da quantidade de glicose presente na corrente sanguínea. Em pesquisas realizadas foi demonstrado que a liraglutida tem grande influência sobre as células -pancreáticas e

que quando administrada em pacientes com DM2 em 24 horas, houve grande aumento das funções dessas células como uma maior produção de insulina e extinção da fabricação de glucagon após as refeições⁸.

As características mais importantes da terapia medicamentosa com a liraglutida incluem baixo risco de hipoglicemia, não induz ao ganho de peso, é administrado em dose única diária (uso subcutâneo) e os efeitos adversos mais citados são náuseas e vômitos, principalmente ao se utilizar doses mais elevadas. Também não ocorre produção de anticorpos após sua administração¹³.

Também relatado como um efeito colateral na terapia com a liraglutida, o emagrecimento, porém, constitui-se em benefício para o paciente com DM2. BODE (2012) sustenta que o uso do liraglutida pode causar uma redução de até 3,4 kg de peso corporal. Sustenta ainda que, administrando-se a exenatida em associação com a metformina pode ocorrer uma redução de até 3 kg após 30 semanas de uso e de até 5,3 kg com 82 semanas de uso 14.

Outros fármacos produzidos através da ação das incretinas são os inibidores da DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4), enzimas encontradas em vários tecidos como células gastrointestinais, hepáticas e endoteliais. Esses inibidores são capazes de aumentar o tempo de meia vida do GLP-1 endógeno, pois se observa que essas enzimas degradam rapidamente esse hormônio. Os inibidores da DPP-4 são conhecidos como gliptinas, Sitagliptina (Januvia®), Vildagliptina (Galvus®), Linagliptina (Trayenta®), Saxagliptina (Onglyza®)⁴.

O primeiro inibidor da DPP-4 a ser licenciado foi a sitagliptina no ano de 2006. Alcança uma concentração constante no plasma sanguínea três dias após sua primeira dose administrada. Possui grande capacidade de inibir a DPP-4 alcançando um nível máximo no plasma em duas horas após a ingestão do fármaco além de possuir alta biodisponibilidade com um tempo de meia vida de 8 a 14 horas¹⁵.

A vidalgliptina é um inibidor da DPP-4 que trouxe um grande avanço no tratamento do paciente com DM2. É um fármaco que se caracteriza por controlar o peso e a glicose sanguínea, além de reduzir significativamente a hemoglobina glicosilada em até 1%. Foi constatado que os efeitos adversos são mais significativos em pacientes que usam metformina onde se observou problemas gastrointestinais, quadros de diarréia e dor abdominal quando comparados com pacientes tratados exclusivamente com vidalgliptina¹⁶.

A eficiência da vidalgliptina foi maior do que a voglibose (fármaco que atua como um inibidor de alfa-glucosidase utilizado para diminuir o nível de glicose pós-prandial em pessoas com DM), além de possuir uma maior tolerância aos efeitos adversos gastrointestinais. Estudos comprovaram que em pacientes japoneses houve uma redução da hemoglobina glicosilada em até 0,95% quando se tinha como base 7,9% ¹⁷.

A vidalgliptina é indicada a pacientes com insuficiência renal já que esse é um fator limitante do uso de alguns antidiabéticos convencionais que dependem do bom funcionamento dos rins. Nessas circunstâncias poderá ser utilizada sem receios não acarretando em prejuízo à saúde do paciente¹⁶.

O mais novo inibidor da DPP-4 a ser licenciado no mercado é a liragluptina. É indicado em combinação com a metformina e em monoterapia quando a metformina não pode ser utilizada pelo paciente. Em 2011 foi aprovada na Europa e Estados Unidos e possui bons resultados no tratamento de DM2. Além de aprimorar as funções das células beta-pancreáticas e reduzir a hemoglobina glicosilada em aproximadamente 1,1% quando administrada em combinação com a metformina, controla o valor glicêmico¹⁸.

O que difere a linagliptina das demais gliptinas é o fato de ser pouco excretada pelos rins com valor inferior a 10% em pacientes normais. Em pacientes com insuficiência renal isso não é problema já que é excretado pelo trato gastrointestinal e eliminado através das fezes. Pode ser uma alternativa para pacientes com algum comprometimento hepático por apresentar um metabolismo hepático irrelevante. É indicada também por possuir grande capacidade de inibir a DPP-4 mesmo em concentrações pequenas¹⁹.

A linagliptina é efetiva em terapia associada à metformina e sulfonilureias e o risco de ocorrência de hipoglicemia é bastante reduzido quando associado às sulfonilureias, também apresentando boa tolerância com poucos efeitos secundários. A linagliptina não induz à hipoglicemia quando administrada em monoterapia no controle da hiperglicemia e a ingestão concomitante com alimentos não apresenta efeitos relevantes sobre a eficácia da linagliptina²⁰.

O fármaco é rapidamente absorvido após sua administração, alcançando um pico de concentração entre 0,7 – 3 horas, porém a biodisponibilidade é 30% menor quando comparado a outros fármacos da classe. Aproximadamente 90% do fármaco são eliminados de forma inalterada²¹.

A saxagliptina é um inibidor seletivo da DPP-4. Através de estudos determinou-se sua segurança e eficácia e observou-se diminuição acentuada nos níveis de HbA1c em monoterapia ou em terapia adicional à metformina²² e estabeleceu-se que em tratamento monoterapico utilizando 10mg de sitagliptina durante 6 meses houve uma redução da HbA1c em 0,54% ^{23,24}.

4. CONCLUSÃO

O Diabetes *Mellitus* é considerado um dos maiores problemas de saúde do mundo. Dentre as várias formas da doença o DM2 é a forma que predomina em todo o mundo e caracteriza-se por distúrbios na ação e secreção da insulina através de uma disfunção da célula beta pan-

creática. Existe no mercado grande quantidade de fármacos que são usados em associação com dieta e exercícios físicos. Entretanto, esses fármacos convencionais apresentam efeitos colaterais e restrição de uso em pacientes com disfunção renal ou hepática. As incretinas, através dos incretinomiméticos, surgem como nova classe de medicamentos que proporciona um melhor controle dos níveis glicêmicos e consequentemente da Hba1c, que nos últimos anos se mostrou importante no diagnóstico do DM. Nessa nova classe de antidiabéticos ao invés do ganho de peso, ocorre uma perda significativa do mesmo e um dos principais benefícios é o baixo risco de hipoglicemia. É importante ressaltar que sem atividade física e alimentação balanceada o controle da glicemia continuará inadequado.

REFERÊNCIAS

- [01] Bayón C, Barriga MA, Litwak L. Incretinas, Incretinomiméticos, Inhibidores de DPP IV – 1er parte. Rev Argent de Endocrin y Metabol. 2010; 47(1). Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext& pid=S1851-30342010000300006>. Acesso em: 02 de mar 2015.
- [02] Bernardo HT. Adesão ao tratamento farmacológico em Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão integrativa [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC. Curso de Farmácia; 2013. Disponível em: http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1957/1/Henrique%20Teza%20Bernardo.pdf>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [03] Ferreira FM, Santo BEM, Silva CNMR, Souza ACG, Souza LME, Taitson PF. Adesão dos portadores de diabetes mellitus ao tratamento farmacológico e não farmacológico na atenção primária à saúde. Rev. Enfermagem Revista. Jan/Abr. 2012; 15(1):88-101. Disponível em: http://periodicos.pucminas.br/index.php/enfermagemrevista/article/view/3275/3655. Acesso em:02 de abr de 2015
- [04] Garber AJ. Current challenges in type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012; 14(2): 1–3. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2012.01572.x/epdf>. Acesso em: 13 de mar de 2015.
- [05] Souza NB. Efeito das incretinas no tratamento do diabetes Mellitus tipo 2 [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense Unesc. Curso de Farmácia; 2012. Disponível em: http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1949/1/Nicoli%20Bialeski%20de%20Souza.pdf. Acesso em: 04 de mar 2015.
- [06] de Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. Arq Bras de Endocrin & Metabol. 2012; 56(5): 275-284. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abem/v56n5/a01v56n5.pdf. Acesso em:09 de março de 2015.
- [07] Administração Central do Sistema de Saúde. Referenciais de Competências e de Formação para o domínio da Diabetes – Formação contínua (ACSS, I.P.). Lisboa; ju-

- lho 2012. Disponível em:
- http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/DIABETES.pdf >. Acesso em:05 de mar de 2015.
- [08] Brito CFD, Lima ERDO, Oliveira JAD, Pitol LCSM, Campos NT, Rabelo FLA. Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. NOV@: Rev. Cient. 2014; 2(2): 1-20. Disponível em:http://177.159.202.218:83/index.php/NOVA/article/view/44/31. Acesso em: 4 de abr de 2015.
- [09] Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do Diabete Melito. Arq Bras de Cardiol.2010; 95(2):40-47. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n2/en_a25v95n2.pdf>. Acesso em: 23 de março de 2015.
- [10] Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. Indian J Endocrinol Metab.2012;16(1):47-56. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC335494 2/>. Acesso em: 10 de mar de 2015.
- [11] Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Alerta Terapêutico em Farmacovigilância-01//2014. São Paulo; fevereiro 2014. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/ALERTA%20_Incretinas_01_14.pdf>. Acesso em: 13 de jun de 2014.
- [12] Pinkney J, Fox T, Ranganath L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide. Ther Clin Risk Manag. 2010; 6:401-411. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC294074
 - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC294074 8/>. Acesso em 24 de mar de 2015.
- [13] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. Indian J Endocrinol Metab. May-Jun. 2013; 17(3):413-21. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371237 0/>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [14] Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabet research and clinic practic.2012; 97(1):27-42. Disponível em: http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00697-8/pdf>. Acesso em: 3 de abr de 2015.
- [15] Eligar VS, Bain SC. A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. Drug Design, Development and Therapy.2013; 7:893-903. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC377062 2/>. Acesso em 23 de mar de 2015.
- [16] Dejager S, Schweizer A, Foley JE. Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus.Vascul Health and Risk Manag.2012; 8:339-348. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC336314 8/>. Acesso em: 15 de mar de 2015.
- [17] Iwamoto Y, Kashiwagi A, Yamada N, Terao S, Mimori N, Suzuki M, Tachibana H. Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study. Diabet Obesid e Metabol.2010; 12(8):700-708. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.

- 2010.01222.x/epdf>. Acesso em: 11 de mar de 2015
- [18] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, place-bo-controlled study. Diabet, Obesit and Metabolis.2011; 13: 65–74. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x/pdf>. Acesso em:08 de abr de 2015
- [19] Graefe-mody Ü, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, Cinca R, Woerle HJ. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. Brit jour of clinical pharmacol. 2012; 74(1):75-85. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125. 2012.04173.x/full>. Acesso em: 12 de mar de 2015.
- [20] MA, Sinagra T, Canonico PL. Linagliptin: a thorough characterization beyond its clinical efficacy. Front in endocrinol. 2013; 4. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358169 8/>. Acesso em:08 de mar de 2015.
- [21] Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. Diabet, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy.2013; 6:1. Disponível em:
 - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC354095 4/>. Acesso em:07 de mar de 2015.
- [22] Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M et.al. Custo-efetividade e impacto orçamentário da saxagliptina como terapia adicional à metformina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no sistema de saúde suplementar do Brasil. Rev Assoc Med Bras 2012; 58(3):294-301. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n3/v58n3a08>. Acesso em: 13 de mai de 2015.
- [23] Klonoff DC. Incretin therapy for type 2 diabetes mellitus. Advanc in therap.2010; 27(12):881-894. Disponível em: http://link.springer.com/article/10.1007/s12325-010-0077-7#page-1. Acesso em:03 de abr de 2015.
- [24] Russell-jones D, Gough S. Recent advances in incretin-based therapies. Clin endocrinol.2012; 77(4):489-499.
 Disponivel em:
 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.
 2012.04483.x/full>. Acesso em: 23 de mar de 2015.

A ASSOCIAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 ÀS FORMAS HEREDITÁRIAS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER DE PRÓSTATA

ASSOCIATION OF BRCA1 and BRCA2 GENES TO HEREDITARY BREAST CANCER FORMS AND PROSTATE CANCER

SAMARA LUÍZA SILVA¹, MAIELE CARVALHO DE MENDONÇA¹, NATÁLIA ALVES SOUZA ALMEIDA¹, MICAELE CAMPOS COELHO¹, ALINE MARIANO DASILVA¹, FERNANDO FERREIRA RIBEIRO¹, KAROLAYNE CRISTINA DE SOUZA RODRIGUES¹, ANDRÉ LUIZ FALEIRO SOARES², ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{3*}

1. Acadêmicos do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Biomédico e professor do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Professor do curso de Biomedicina e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga.

Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

O câncer de mama e o câncer de próstata (CaPr) estão entre os mais frequentes que acometem a população feminina e masculina, respectivamente, com alto índice de óbitos. Vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento dessas neoplasias, dentre estes, há a predisposição genética, comum aos dois tipos de cânceres, embora aconteçam em gêneros distintos. Os genes BRCA1 e BRCA2 participam de eventos importantes do ciclo celular e estabilidade genômica, e mutações nesses genes representam alto risco no desenvolvimento dessas patologias. As mutações em BRCA1 representam maior risco às mulheres, para o desenvolvimento do câncer de mama, representando 20% dos casos; para os homens, mutações em BRCA2 são mais significativas, sendo que nesses casos, o câncer é mais agressivo e a sobrevida menor. O rastreio dessas mutações torna-se importante, poispodem conduzir a um diagnóstico precoce dos genes mutados, uma vez que portadores dessas mutações possuem chances elevadas de sofrer da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama, câncer de próstata, genes BRCA1. BRCA2.

ABSTRACT

Breast cancer and prostate cancer (PrCa) are among the most frequent involving the female and male population, respectively, with high death rates. Several factors are related to the development of these cancers, among them, there is a genetic predisposition, common to both types of cancers, although happening at different genders. The BRCA1 and BRCA2 genes participate in important events of the cell cycle and genomic stability, and mutations in these genes represent a high risk of

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

developing these diseases. Mutations in BRCA1 represent greater risk to women, to the development of breast cancer, accounting for 20% of cases; for men, mutations in BRCA2 are more significant, and in such cases, the cancer is more aggressive and shorter survival. The screening of these mutations becomes important because it can lead to early diagnosis of mutated genes, since patients with these mutations have high chances of suffering from the disease.

KEYWORDS: Breast cancer, prostate cancer, BRCA1. BRCA2 genes

1. INTRODUÇÃO

O câncer é definido como uma doença multicausal crônica, podendo ter causas externas, quando se refere ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade, ou ainda ter causas internas, que geralmente são determinadas geneticamente. Ambas as causas podem estar ainda inter-relacionadas¹. O termo câncer de maneira genérica define um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma característica da doença é a criação rápida de células anormais que crescem para além dos seus limites habituais, e que podem então invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, o último processo é referido como metástase. As metástases são a principal causa de morte por câncer².

Com base em dados atuais do relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/OMS), os novos casos de cânceres mundiais dobraram nas últimas três décadas.

Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

No Brasil o câncer é o segundo maior causador de óbitos, ficando atrás somente de patologias cardiovasculares³.

Entre a população mundial feminina, o câncer de mama é o segundo mais frequente, sendo que dos cânceres detectado em mulheres, 20% é o câncer de mama. Os principais fatores de riscos estão relacionados a vida reprodutiva da mulher, assim como, menarca precoce, multiparidade, idade da primeira gestação superior a 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. A idade também é um fator de risco, sendo considerado um dos fatores mais importantes. Acomete principalmente mulheres acima de 50 anos. Existem estudos que mostram a relação entre o fator de risco idade, com dois tipos de câncer de mama⁴.

Já entre a população masculina o tipo de câncer mais comum é o CaPr, representando uma média de 10% de todos os cânceres, sendo também o sexto câncer mais acometido no mundo. Na população brasileira, o CaPr é o segundo mais comum entre os homens. Os principais fatores de risco para o câncer de próstata são a idade, raça e hereditariedade. No fator idade, os casos de CaPr acometem cerca de 65% em homens com mais de 65 anos. O índice de mortalidade devido a esta patologia é 2,4 vezes maior em pessoas afro-americana do que as pessoas da raça branca. O fator da hereditariedade merece destaque, pois se um familiar de primeiro grau tem a doença, o risco mínimo do homem em ter a doença é duas vezes maior, e caso ocorra mais casos de CaPr em outros parente do mesmo grau, este risco é de 5 a 11 vezes maior^{4,5}.

Os cânceres hereditários são doenças genéticas, nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Elas ocorrem por transmissão vertical ou por meio de um padrão de herança mendeliano em geral do tipo autossômico dominante, além de apresentarem elevada taxa de penetrância. Algumas características estão associadas ao câncer hereditário, como: idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia em um mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas. Os genes BRCA1 e BRCA2 estão relacionados ao surgimento de algumas neoplasias hereditárias⁶.

O gene BRCA1 está localizado nas bandas 12-21 do braço longo do cromossomo 17, (17q12-21). O gene BRCA2 se localiza no braço no braço longo do cromossomo 13, nas bandas 12 e 13, (13q12-13). Do ponto de vista estrutural, ambos os genes são bastante complexos (ESCOBAR, 2011). Portadores de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão susceptíveis ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e próstata⁷.

É importante ressaltar a importância do CaPr no quadro de Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC), pois se observou que esse foi o segundo câncer mais frequente entre o primeiro e segundo graus

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

de parentesco entre as pacientes que apresentavam histórico familiar de HBOC⁸.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura sobre a relação dos genes BRCA1 e BRCA2 no desenvolvimento do câncer de mama e do câncer de próstata. Utilizou-se sites gratuitos com acesso a arquivos de produção científica, como teses, dissertações, artigos, periódicos, além de livros de literatura médica. Foi adotado como critério de escolha as publicações mais relevantes sobre o tema publicadas no período de 2008 a 2014. As palavras utilizadas na busca foram câncer de mama, câncer de próstata, mutações germinativas em BRCA, mutações nos genes BRCA, gene BRCA1, gene BRCA2, câncer de próstata e BRCA, câncer de mama e BRCA, os mesmos termos também foram pesquisados na língua inglesa.

3. DESENVOLVIMENTO

Estrutura e funções dos genes BRCA1 e BRCA2

Os genes BRCA1 e BRCA2 são considerados genes supressores tumorais. Os genes atuam como "cuidadores do genoma" do inglês "caretakers", preservando a estabilidade cromossômica e, quando inativados, o acúmulo de mutações em múltiplos genes é facilitado. Os genes BRCA1 e BRCA2 exercem importante papel nos mecanismos do metabolismo celular. Como no processo de divisão celular, no reparo de danos ao DNA e na regulação da expressão gênica. Defeitos nesses genes são responsáveis por alterações na transcrição e nas vias de reparo a danos no DNA, tal fato tem como consequência o acúmulo de mutações e a instabilidade cromossômica. Mutações nestes genes conferem um alto risco de desenvolvimento de câncer9.

O ciclo celular tem sua progressão controlada por "chekcpoints", são pontos específicos do ciclo em que a estrutura celular e a integridade do DNA são avaliadas para que a célula possa progredir para a fase seguinte do ciclo. O gene BRCA1 interage com proteínas responsáveis por conduzir a passagem de fases, essas proteínas funcionam como substratos para os CDK's (quinases dependentes de ciclinas), que têm como função básica a fosforilação de proteína-substrato, pela transferência de um grupo fosfato para aminoácidos. As CDK's são ativadas e inativas ao longo do ciclo, elas dependem de uma proteína regulatória que é sintetizada e degradada ao longo de todas as fases do ciclo, as ciclinas, de acordo com a fase em que se encontra, em consequência, são produzidos padrões cíclicos de fosforilação proteica, que iniciam ou controlam os principais acontecimentos do ciclo celular¹⁰. O gene BRCA1 interfere na transição da fase G1/S, unindo-se a forma hipofosforilada da proteína RB, interrompendo assim o ciclo, essa proteína funciona como substrato para os CDK's, ligando-se ao fator E2F, impedindo as células de progredirem para a fase S do ciclo. Ainda entre as fases G1/S, a falta do BRCA1 pode diminuir a expressão da proteína p21, que é ativada pela proteína p53 e é uma responsável por controlar o checkpoint G1/S, ativando a p21; a diminuição de expressão da p21 interfere nesse ponto de checagem, de forma a conduzir o DNA danificado para a próxima fase do ciclo. Na interrupção do ciclo, o gene BRCA1 está relacionado quando sua superexpressão ativa um inibidor de CDK, que é a p21, que se liga ao complexo CDK inativando-os, e esses complexos são fundamentais nas transições de cada fase do ciclo^{11,12}.

Não existem provas de que o gene BRCA2 está relacionado à regulagem do ciclo celular, no entanto ele está mais relacionado a reparos no DNA. O BRCA2 é muito importante no processo de recombinação homóloga, checkpoint na mitose e a localização do centrossomo no momento da divisão citoplasmática, sendo essencial na manutenção e estabilidade do genoma. Há duas vias de reparo em casos de quebra da dupla fita de DNA, recombinação homóloga, que resolve o problema com um cromossomo homólogo; e a recombinação não homóloga, em que a união da fita é através de uma sequência homóloga ou não. O BRCA1 pode participar dos dois proem associação ao complexo MRE11/NBS1, que é necessário no processo de reparos no DNA. O BRCA2 é importante na recombinação homóloga, junto com a proteína RAD51, há uma interação da RAD51 com os genes BRCA, formando um complexo estável durante a fase S e após danos no DNA. O complexo BRCA2/RAD51 está relacionado a correta divisão das células e a estrutura cromossômica^{12,13}.

Mutações e rearranjos gênicos em BRCA1 e BRCA2

Sobre as mutações BRCA1 e BRCA2 existe um amplo espectro de alterações que estão distribuídas em: mutações sinônimas, que consistem na troca de um nucleotídeo, mas não alteram o aminoácido codificado; mutações de sentido trocado (*missense*) que alteram um nucleotídeo ocasionando a substituição do aminoácido afetado; mutações de mudança de matriz de leitura (*frameshift*) como deleções e inserções que alteram a leitura do RNA; mutações sem sentido (*nonsense*) que consistem na troca de um nucleotídeo convertendo o códon afetado em um códon de terminação; e as mutações que afetam o processamento do RNA mensageiro (*splicing*). A tabela 1 mostra as principais alterações ocorridas nos genes BRCA1 e BRCA2¹⁴.

Rearranjos gênicos grandes foram encontrados em famílias HBOC e representam uma pequena, mas significativa proporção de casos em várias populações. Os

grandes rearranjos gênicos são mutações normalmente patogênicas, uma vez que são deleções ou inserções de grandes sequências genômicas nas regiões codificantes dos genes BRCA1 e BRCA2 geralmente levam a um peptídeo mutante de estrutura e/ou função anormal ¹⁴. A maioria das mutações são encontradas em BRCA1, e variam de 0,5 a 23,8 kb (kilobase) e incluem, deleções ou duplicações de grandes fragmentos de gene, incluindo um ou mais éxons. Sendo que já foi descrita uma grande deleção genômica, resultando assim na omissão do éxon3 no mRNA do BRCA1 maduro. Essa deleção cria um códon de parada prematuro, porém mantém a sequência de leitura⁷.

Tabela 1 – Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 descritas no HGMD (The HumanMutationDatabase). **Fonte:** CURY, 2012^{14} .

***	Número de mutações				
Tipos	BRCA1	BRCA2			
Não-amonima/Stop codon	481	270			
Em sitios de splicing	95	58			
Pequenas deleções	349	341			
Pequenas inserções	120	126			
In/dels	16	14			
Grandes deleções	116	24			
Grandes inserções/duplicações	22	8			
Rearranjos complexos	15	6			
Total	1314	847			

Prevalências de portadores de mutações em BRCA1 e BRCA2 são 0,11% e 0,12% respectivamente, na população geral. Já em famílias com três ou mais casos de câncer de mama, mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, são responsáveis aproximadamente por 20% do total do risco familiar. O restante da porcentagem se deve a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de elevada penetrância, por exemplo: p53, PTEN e ATM, além de alterações em genes ainda não descritos, encontrados na maioria dos casos¹⁵.

Câncer de mama

O câncer de mama possui três formas: esporádica, familiar e hereditária. O câncer de mama hereditário compreende entre 5 a 10% (Figura 1)¹. Na fatia do câncer de mama hereditário, entre 25-40% dos casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 ou de BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver câncer de mama e um grau inferior ao câncer de ovário. Chama a atenção o fato de que o câncer de mama hereditário ocorre em uma idade mais jovem que os cânceres esporádicos. As mulheres de uma maneira geral, têm apenas 2% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos de idade, em contrapartida, uma mulher com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 tem de 33% a 50% de chance de desenvolvê-lo¹6.

Esporádico 70% Familiai

Figura 1. Representação esquemática dos tipos de câncer de mama e a contribuição de cada um dos tipos expressa em %. **Fonte:** EWALD, 2008^7 .

Hereditário

Estima-se que mutações germinativas em BRCA1 seja responsável por cerca de 45-50% de todos os casos de câncer de mama hereditário. Em BRCA2 é responsável por aproximadamente 30-40% de todos os casos de câncer de mama hereditário (Figura 2)⁷.

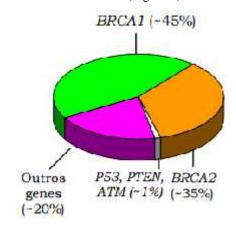


Figura 2. Representação esquemática dos principais genes associados às formas hereditárias de câncer de mama. **Fonte:** EWALD, 2008⁷.

Em famílias com múltiplos casos de câncer de mama, a doença está relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 50% dos casos e com o gene BRCA2 em cerca de 30% dos casos. Já em famílias com HBOC, a doença foi relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 80% e com o gene BRCA2 em cerca de 15% dos casos. O risco cumulativo de desenvolvimento do câncer de mama aos 70 anos é de 65% para gene BRCA1 e de 45% para o gene BRCA2¹⁷. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm envolvimento em casos de câncer de mama em ambos os sexos, e em outros sítios como, ovário, próstata, pâncreas, estômago e vias biliares¹⁷.

Ao que se refere a etiologia e patogenia do câncer de mama fatores hormonais e genéticos são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Carcinomas mamários são divididos em casos esporádicos (se relacionam com a exposição hormonal) e casos hereditários. Os carcinomas hereditários estão associados a mutações germinativas. Em algumas famílias, o risco aumentado para o câncer de mama é o resultado de uma única mutação em um gene altamente penetrante. Dos cânceres atribuídos a mutações únicas, mutações em BRCA1 e BRCA2 são os principais responsáveis¹⁸.

Os cânceres mamários BRCA1 associados são comumente pouco diferenciados. Em patologia, o terno diferenciação faz referência à extensão com que as células do parênquima neoplástico lembram as células parenquimatosas normais correspondentes, tanto morfologicamente quanto funcionalmente. Os cânceres mamários BRCA1 associados têm "alterações medulares" (padrão de crescimento sincicial com margens impelidas e resposta linfocitária), e não expressam receptores hormonais ou superexpressam HER2/neu. Os conhecidos genes de alto risco para câncer mamário (BRCA1, BRCA2, p53, CHEK2) são responsáveis por cerca de um quarto dos cânceres mamários familiares. A busca do um gene "BRCA3" tem sido mal sucedida e outros genes de alta penetrância podem não existir. Sendo assim, que os cânceres familiares remanescentes são causados por múltiplos genes com fracos efeitos¹⁸.

Câncer de próstata

Uma história familiar de CaPr é um forte fator de risco para a doença, isso indica que os fatores hereditários são importante nesta doença¹⁹. Existem diversos genes supressores de tumor que se relacionam com o CaPr. Dentre eles podem-se citar aqueles que regulam a divisão celular: RB, p53, PTEN, KLF6. Já nos genes BRCA1 e BRCA2, respectivamente, a função da proteína é o crescimento celular e reparação do DNA e a proliferação e diferenciação celular^{6,20}.

O risco de CaPr se eleva aproximadamente cinco vezes em portadores de mutações em BRCA2, em comparação com não portadores¹⁶. Mutações em BRCA1 ou BRCA2 são herdadas de forma autossômica dominante²¹. Estima-se que cerca de 2% dos casos de câncer de próstata diagnosticados em homens com idade igual ou menor a 55 anos abrigam uma mutação no gene BRCA2¹⁹.

Em contraste com as mulheres, que têm um maior risco de desenvolvimento de câncer em mutações do gene BRCA1, o gene BRCA2 é o mais importante para os homens. O espectro de cânceres é grande para BRCA2 e alguns estudos relatam que o risco geral de câncer para portadores BRCA2 masculino excede o risco de mulheres portadoras^{21,22}.

Norad *et al.* (2008)²³ ao comparar os genes BRCA1 e BRCA2, constatou que as mutações em BRCA2 ao culminarem no CaPr mostram-se mais agressivas em relação às mutações em BRCA1. Sendo de rápida progressão o CaPr em homens com a mutação BRCA2. Os autores compararam a sobrevida dos homens com uma mutação em BRCA2 com CaPr em relação a homens com uma mutação no gene BRCA1 que também

têm CaPr. Obtiveram a idade no momento do diagnóstico, a idade no momento da morte ou idade atual de 182 homens com CaPr de famílias com a mutação em BRCA2, e 119 homens com CaPr de famílias com a mutação BRCA1. A sobrevida média foi de 4 anos para os homens com a mutação BRCA2 enquanto que para os homens com a mutação em BRCA1 foi de 8 anos. Partindo deste fato, mostra-se importante desenvolver quimioterapias direcionadas para o tratamento do CaPr em homens com uma mutação BRCA2.

Na população judaica Ashkenazi, existem três mutações diferentes em genes BRCA1 e BRCA2 que são responsáveis pela maioria das mutações de BRCA visto nessa população. No gene BRCA 1 verifica-se as mutações 185delAG e 5382insC. No gene BRCA 2, a mutação mais frequente é 6174delT²¹.

A população Ashkenazi foi usada para examinar as associações entre o câncer de próstata e mutações em BRCA1 ou BRCA2 já que aproximadamente 2% dessa população carrega pelo menos uma das três mutações fundadoras (BRCA1 -185delAG e 5382insC e BRCA2 -6174delT) nestes dois genes. Para examinar melhor a associação entre estas três mutações e CaPr, foi realizado um estudo de 979 casos de CaPr e 1.251 controles entre os homens judeus Ashkenazi. Obtiveram como resultado, que o risco de câncer de próstata é aumentado para portadores da mutação BRCA2, mas não para portadores da mutação BRCA1. A associação das mutações 185delAGe 5382insC, ambas em BRCA1, para o desenvolvimento de CaPr não foram estatisticamente significativas. Esses resultados indicam que a mutação fundadora em BRCA2 confere 3 vezes a mais o risco elevado de CaPr de alto grau. Estes resultados devem ser cuidadosamente considerados no aconselhamento e/ou avaliação de opções terapêuticas, já que o CaPr por mutações em BRCA2 é mais agressivo e com pior $sobrevida^{22}.\\$

Pertinência do rastreio de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2

O rastreamento de mutações em *BRCA1 e BRCA2* está comercialmente disponível e está sendo incorporado em protocolos de aconselhamento de risco de câncer para famílias com uma história forte de câncer de mama e/ou câncer de ovário. A busca de testes que detectam mutações em *BRCA1 e BRCA2* é pensado para proporcionar o benefício de permitir que os indivíduos possam escolher a vigilância e estratégias preventivas que são mais adequadas para o seu nível de risco hereditário. *Os genes BRCA1 e BRCA2* são transmitidos em um padrão autossômico dominante, resultando em ambos descendentes do sexo masculino e feminino de uma transportadora mutação que tem uma chance de 50% de

herdar o gene mutado. Pouca atenção, no entanto, tem sido dada às implicações do estado BRCA1 e BRCA2 transportadora entre os membros masculinos das famílias afetadas. Embora a maioria dos cânceres associados a mutações em BRCA1 e BRCA2 são vistas em mulheres, homens com BRCA2 mutado têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer. Os homens com mutações BRCA1 e BRCA2 estão em risco aumentado para o desenvolvimento de CaPr, como também o câncer de mama masculino. Dois por cento dos homens com CaPr que ocorreu antes da idade de 65 anos foram identificados com mutações em BRCA2, e o risco relativo associado com mutações BRCA2 é de aproximadamente 4,6. Da mesma forma, os homens com mutações BRCA1 têm um risco elevado para CaPr, particularmente antes dos 65 anos²⁴.

A história familiar de CaPr, particularmente em uma idade jovem,é um forte fator de risco. Houve relatos anteriores de aumento do risco de CaPr em portadores da mutação BRCA1 em homens que têm parentesco com mulheres com câncer de mama. Isso pode ter um impacto significativo sobre as possíveis estratégias de triagem e tratamentos direcionados²⁰. O CaPr entre os portadores de mutações em BRCA2 foi mostrado ser mais agressivo e com pior sobrevida¹⁹.

É de interesse examinar a utilidade do teste de antígeno prostático específico (PSA) para detectar câncer de próstata na população de alto risco. O PSA é considerado atualmente no Brasil, o mais importante marcador para detectar, estagiar e monitorar o CaPr. Em faixas etárias mais avançadas, os níveis séricos de PSA são aumentados. Desta forma, o PSA em associação com outros métodos diagnósticos, como por exemplo, o toque retal é essencial na detecção precoce do CaPr²⁷.

Foi estimado que cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama feminino e casos de câncer de ovário são devido à hereditariedade autossômica dominante de uma cópia mutada de um destes dois genes, BRCA1 ou BRCA2. Nessas famílias, o risco cumulativo de câncer de mama em mulheres com um gene *BRCA1* alterado é estimada em entre 56% e 87% aos 70 anos. Sendo que cerca da metade dos casos de câncer podem ocorrer antes dos 50 de idade. Já o gene *BRCA2* é responsável por 35% dos casos múltiplos de mama e câncer de ovário em famílias²⁴.

Levando em consideração o grau de parentesco, Felix analisou a frequência dos cânceres relacionados à HBOC, mama, ovário, próstata e pâncreas, chegou a conclusão que o câncer de mama foi o mais frequente em todos os graus de parentesco, seguido do câncer de próstata, ovário e pâncreas. Sua população amostral era composta por pacientes com história familiar de câncer (Figura 3).

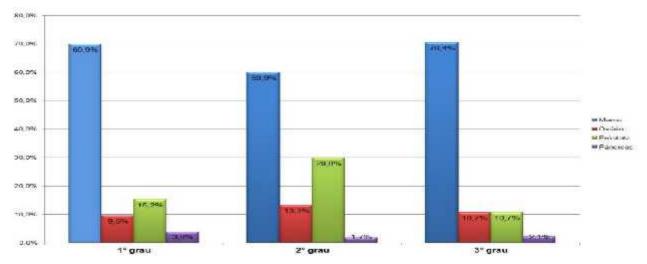


Figura 3. Frequência dos cânceres relacionados à HBOC segundo o grau de parentesco em pacientes com história familiar de câncer. **Fonte:** EWALD, 2008.

De acordo com a Sociedade Americana de Cancerologia as mulheres apresentam risco de desenvolvimento de câncer de mama de 20 a 25% quando possuem mutação genética do BRCA1 e BRCA2 e na situação de ser parente de primeiro grau de paciente com mutação BRCA1 ou BRCA2. São encaminhados para o aconselhamento genético, os indivíduos considerados de alto risco. Nesse caso, a hipótese diagnóstica pode ser confirmada e informações sobre a doença, sua forma de herança, estratégias de redução de risco e as chances de recorrência para outros familiares são assuntos que serão discutidos e detalhados. No aconselhamento genético é muito importante a obtenção da história familiar envolvendo pelo menos três gerações, a história familiar requer detalhes e sem a omissão de membros da família afetados com câncer ou não. A partir disto, é construído um heredograma, que será esclarecedor ao notar um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor²⁶.

O teste genético para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 é indicado quando uma família preenche os critérios da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Os critérios da ASCO são: 1. Três ou mais casos de câncer de mama e um caso de câncer de ovário em qualquer idade; 2. Mais de três casos de câncer de mama 50 anos; ou 3. Par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (50 anos): 3.1. Dois casos de câncer de mama; 3.2. Dois casos de câncer de ovário; 3.3. Um caso de câncer de mama e um caso de câncer de ovário²⁶.

Quando uma mulher descobre ser portadora do gene mutante BRCA as orientações específicas para a sua conduta dependem basicamente da realização de tratamento oncológico até o momento, da idade da mulher e do desejo em manter a fertilidade e de amamentar. Aquelas pacientes que foram identificadas com alto risco

para o desenvolvimento de câncer de mama, mudanças nos hábitos de vida e tratamentos profiláticos devem ser sugeridos na tentativa de diminuição do risco da doença. A mastectomia profilática bilateral, também é uma alternativa, nos indivíduos em que a mutação genética for comprovada, que consiste na retirada do tecido glandular da mama. A redução do risco de câncer de mama em mulheres com mutações no BRCA é de aproximadamente 90%. A reconstrução mamária é feita com próteses de silicone²⁶.

Os meios mais eficazes para a detecção precoce de câncer de mama são o exame clínico de mamas e a mamografia. O INCA recomenda a realização do exame clínico de mamas anualmente, a partir dos 40 anos de idade; da mamografia, com intervalo máximo de dois anos, após os 50 anos; da combinação dos dois exames anualmente, a partir dos 35 anos, para os grupos com risco elevado²⁷.

Daly (2009)²⁴ faz importantes observações sobre a cautela e ao mesmo tempo a responsabilidade que é imputada ao paciente que se submete ao teste. Lembrando que o exame é solicitado mediante indicação médica. A decisão de fazer o teste genético para um gene de suscetibilidade ao câncer tem amplas implicações, não só para o indivíduo que está sendo testado, mas para outros membros da família. Quando uma mutação genética está isolado em um indivíduo, que implica automaticamente em um dos pais como o transmissor da mutação, ele também identifica irmãos e filhos como tendo um risco de 50% de também ser portador da mutação, e parentes de segundo grau na linhagem afetada de ter um risco 25% de ser portador da mutação. Dadas estas circunstâncias, o teste genético torna-se um canal de informação do risco de câncer para o resto da família. As pessoas que recebem os resultados do teste genético positivos expressam relutância em compartilhar notícias ruins com outros membros da família, e um sentimento de culpa na possibilidade de transmissão de uma mutação aos seus filhos.

4. CONCLUSÃO

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e CaPr, o fator genético exerce um importante papel na oncogênese.

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão envolvidas tanto no câncer de mama, associação bastante conhecida, quanto no CaPr. No câncer de mama, o risco para portadoras de mutação em BRCA2, se aproxima do risco estimado para BRCA1, que a princípio parecia ser maior. No câncer de próstata, mutações em BCRA2 são mais predominantes.

Homens com histórico familiar de casos de câncer de mama entre as mulheres merecem atenção, pois podem ter risco aumentado para CaPr.

O CaPrpor mutações em BRCA2 é mais agressivo e com pior sobrevida, este fato é importante no que tange a avaliação de opções terapêuticas. Mostra-se importante desenvolver quimioterapias direcionadas para o tratamento do câncer de próstata em homens com uma mutação BRCA2.

O rastreamento de mutações é pertinente quando o histórico familiar de câncer de mama e CaPr é extenso, principalmente quando parentes de primeiro grau são acometidos, pois existe um risco aumentado de desenvolvimento de câncer comparado com pessoas sem histórico familiar.

A realização de exames de prevenção (mamografia, exame clínico de mamas, PSA, toque retal) é uma estratégia que possibilita a detecção precoce tanto do câncer de mama quanto do CaPr. Além de serem métodos acessíveis à população em geral.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer. Câncer 2015. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/
 - http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/goquee>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [2]. Freitas PS. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos revisão bibliográfica. Revista On-line IPOG Especialize. Goiânia. 8.ed. 2014; (9)1.
- [3]. Oppermann PC. Entendendo o Câncer. Porto Alegre: Artmed; 2014. Disponível em:
 http://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=5
 LW8AwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=BRCA!+e+B
 RCA2+rela%C3%A7%C3%A3o+entre+os+canceres+
 de+pulm%C3%A3o+e+de+prostata&ots=
 pRe7wlHjr_&sig=dthn2p7XdgT4MsSpfcdEjjGAyyI#v=
 onepage&q&f=false>. Acesso em: 3 nov. 2014.
- [4]. Stevanato KB. Identificação de novo inibidores da migração celular em células de câncer de mama e próstata. [Dissertação] São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2008. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-28012009-090145/en.php>. Acesso em 3 nov. 2014.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

- [5]. Dornas MC, et al. Câncer de Próstata. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. 2008; 7:100-07. Disponível em:
- [6]. http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1337427623 CAProst.pdf>. Acesso em 11 nov. 2014.
- [7]. Dantas ÉLR, et al. Genética do câncer hereditário. Revista Brasileira de Cancerologia. 2009; 55(3):263-269. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/67_revisao_literatura1.pdf Acesso em: 02 nov. 2014.
- [8]. Ewald IP. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários. [Dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008. Disponível em:
 - http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/1265 7/000631469.pdf?sequence=1>. Acesso em: 28 out. 2014.
- [9]. Felix GES. Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário. [Dissertação] Salvador: Fundação Oswaldo Cruz - Centro De Pesquisas Gonçalo Moniz. 2014. Disponível em: http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7634/1/Gabriela%20do%20Espirito%20Santo%20Felix.%20Estudo...2014.pdf. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [10]. Monteiro GA, et al. O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. Rev. Bioethikos. 2011; 5(4):443-450. Disponível em: http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/89/A11.pdf >. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [11]. Junqueira LC, Carneiro J. Biologia Celular e Molecular. 9. ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- [12]. Maia LBL. Análise da expressão gênica de CCND1 em carcinomas primários de mama. [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2014. Disponível em: http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/37931/R%20-%20D%20-%20LORHENN%20BRYANDA%20LEMES%20MAIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y >. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [13]. Pelegrini AL. O silenciamento da quinase humana Nek1 altera a resposta a danos ao DNA induzidos por agente indutor de crosslinks. [Tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012; Disponível em: http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/72316/000880825.pdf?seque. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [14]. Escobar KA. Determinação de mutações e polimorfismos nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama com indicação para teste genético. [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-05 092011-152557/pt-br.php>. Acesso em: 27 out. 2014.
- [15]. Cury NM. Investigação de mutações no gene BRCA1 em famílias brasileiras com suspeita da síndrome hereditária do câncer de mama e/ou ovário. [Dissertação] Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2012. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-14062012-134410/pt-br.php>. Acesso em: 26 ago. 2015.

- [16]. Soares JLMF, Rosa DD, Leite VRS, Pasqualotto AC. Métodos Diagnósticos Consulta Rápida. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2012.
- [17]. Paula LB, Santos RS, Lima OS, Martelli de Paula NM, Reis ÂAS. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas ligações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. Estudos. 2010; 339(2):199-208. Disponível em: http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/26
 - http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/26 03/1602>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [18]. Grijó LSPM. Reconhecimento e Abordagem do Cancro da Mama Hereditário. [Dissertação] Covilhã:Universidade da Beira Interior. 2014. Disponível em: http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=9e577895c7e753e2.. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [19]. Vinay K, et al. Robbins e Cotran, Patologia Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010.
- [20]. Kote-Jarai Z, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetictesting in prostate cancer patients. British Journal of Cancer.United Kingdom. 2011; 105(8):1230–4. Disponível em: http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n8/full/bjc2011383a.html>. Acesso em: 02 set. 2015.
- [21]. Leongamornlert D, et al. Germline BRCA1 mutations in crease prostate cancer risk. British Journal of Cancer. United Kingdom. 2012; 106(10):1697–1701. Disponível em: http://www.nature.com/bjc/journal/v106/n10/full/bjc20
- 12146a.html>. Acesso em: 01 nov. 2014.
 [22]. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. International Journal of Surgical Oncology. 2011. Dis
 - ponível em: http://www.hindawi.com/journals/ijso/ 2011/374012/>. Acesso em: 01 nov. 2014.
 - [23]. Agalliu I, *et al.* Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations. Clin Cancer Res. 2009; 15(3):1112–20. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722558/>. Acesso em: 01 nov. 2014.
- [24]. Narod SA, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. British Journal of Cancer. United Kingdom. 2008; 99(2):371–4. Disponível em: http://www.nature.com/bjc/journal/v99/n2/full/6604453 a.html>.Acesso em: 01 nov. 2014.
- [25]. Daly, M.B. The Impact of Social Roles on the Experience of Men in BRCA1/2 Families: Implications for Counseling. Journal of genetic counseling. 2009; 18(1):42–8. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC262981 0/>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [26]. Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. Rev. Saúde e Pesquisa. 2013; 6(1):131-40. Disponível em: http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2620/1855. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [27]. Michelli RAD, *et al.* Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. Rev Bras Mastologia. 2013; 23(2):52-8. Disponível em: http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2

BJSCR (ISSN online: 2317-4404)

- 015/06/MAS-v23n2_52-58.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [28]. Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev Bras Enferm. 2011; 64(6):1016-21. Disponível em:
 - < http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2015.

ADERÊNCIAS PÉLVICAS: TÉCNICAS E MATERIAIS PARA PREVENÇÃO

PELVICCAS ADHESIONS: TECHNIQUES AND MATERIALS FOR PREVENTION

CRISTIANA APARECIDA SOARES **MANZOTTI^{1*}**, ELLEN PRISCILLA DOS **SANTOS¹**, MARCELO PICININ **BERNUCI²**

- 1. Mestranda em Promoção de Saúde do Centro Universitário Cesumar (UNICESUMAR); 2. Professor Doutor do Corpo Permanente do Programa de Mestrado em Promoção de Saúde do Centro Universitário Cesumar (UNICESUMAR).
- * Rua Joaquim Nabuco 648, Zona 04, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87014-100. crisdoc.soares@hotmail.com

Recebido em 15/07/2015. Aceito para publicação em 18/09/2015

RESUMO

A formação de aderências pós-cirúrgicas é uma preocupação antiga não somente da ginecologia, como também dos cirurgiões em geral, pois é crescente o número de pacientes que sofrem novas hospitalizações e intervenções operatórias secundárias a obstruções, dor ou incapacidade funcional dos órgãos acometidos pelas aderências. Para tanto, modificações na abordagem cirúrgica e desenvolvimento de substâncias e materiais capazes de minimizar o processo aderencial foram desenvolvidos. Realizamos revisão da literatura, totalizando 217 artigos abordando a gênesis das aderências, bem como novas técnicas operatórias, materiais e substâncias que possivelmente atuam reduzindo a reação tecidual resultante da agressão cirúrgica. O uso do Interceed, PVA, e Icodextrina 4% é capaz de minimizar a formação de aderências pélvicas, no entanto, sem evidências de melhora da dor ou fertilidade a longo prazo. Não existem dúvidas quanto ao benefício da Videolaparoscopia como técnica cirúrgica quanto à formação de bridas, salvo casos específicos. Ao contrário, alguns materiais, fármacos e próteses disponíveis para prevenção de aderências não oferecem evidências a favor de sua eficácia, principalmente se analisarmos o custo implicado na sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Aderências, laparoscopia, prevenção.

ABSTRACT

The formation of post-surgical adhesions is an old concern not only of gynecology, as well as surgeons in general, as an increasing number of patients suffering new hospitalizations and secondary surgical interventions obstructions, pain or functional impairment of organs affected by adhesions. To that end, modifications in the surgical approach and the development of substances and materials that minimize adhesions process were developed. We conducted a literature review, a total of 217 articles addressing new surgical techniques, materials and substances that act possibly reducing the resulting tissue reaction of surgical aggression. The use of Interceed, PVA, and Icodextrin 4% is capable of minimizing the formation of pelvic adhesions, however, no evidence of improved pain or long-term fertility. There are no doubts about

the benefit of Videolaparoscopy as surgical technique for the formation of adhesions, except specific cases. Unlike some materials, drugs and prostheses available for prevention of adhesions do not provide evidence for its effectiveness, especially if we analyze the costs involved in using it.

KEYWORDS: Adhesions. Laparoscopy, prevention.

1. INTRODUÇÃO

Aderências pélvicas são definidas como pontes de tecido intraperitoneal neoformado, decorrente de agressão tecidual local, que liga duas ou mais estruturas anatomicamente separadas¹. As principais causas ginecológicas são a DIP (doença inflamatória pélvica), endometriose e manipulações frequentes na cavidade abdominal. A presença de aderências, pode ser inócua ao organismo, porém, caso altere a anatomia e/ou função dos órgãos pélvicos, manifesta-se através de obstrução intestinal, dor pélvica crônica e infertilidade².

A cavidade abdominal e as vísceras nela contidas são revestidas por uma fina membrana composta de uma única camada de células de origem mesotelial, com característica semipermeável denominada peritônio. Podemos dividi-lo em folhetos parietal e visceral. Entre estes dois folhetos existe aproximadamente 100 ml de fluido que favorece o deslizamento livre das vísceras ali contidas. Sua permeabilidade permite a participação na homeostase da cavidade abdominal, através da passagem de água, eletrólitos e células participantes da imunidade celular e humoral³. Porém esta capacidade pode ser nociva ao organismo em situações de agressão local, quando a resposta peritoneal ocorre de maneira intensa ou ineficiente frente a um estímulo⁴. Infecções, isquemia, neoplasias e materiais estranhos ao organismo são capazes de deflagrar irritações, formando as aderências.

Desde o século XIX⁵ existiam relatos de bridas em cavidade abdominal. Aproximadamente setecentos trabalhos e periódicos que tratavam do tema foram elaborados entre 1888 e 1989.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

Em 1886, o uso de solução salina intracavitária foi sugerido para prevenir o surgimento das aderências após cirurgias pélvicas e abdominais, mesmo desconhecendo-se naquela época o mecanismo de formação das mesmas⁶.

A fim de elucidar este mecanismo, Schabe & Willianson (1967)¹ observaram as lesões histológicas causadas na superfície hepática de ratas após injeção intraperitonial de solução de sílica (SiO2) a 0,2%. Uma injúria inicial foi observada na qual a sílica causou degeneração e descamação mesotelial. Desta forma a membrana basal fica exposta, e o contato direto entre duas superfícies desnudas foi considerado ponto básico para o desenvolvimento da doença. A seguir ocorre depósito de fibrina na membrana basal exposta. Macrófagos ali presentes atuam na rede de fibrina, substituindo-a por um tecido firme, no qual não se pode mais distinguir a membrana basal. Após 10 dias a sílica estava ausente da cavidade, indicando que a mesma foi responsável somente pela lesão inicial, e que o mecanismo de formação da aderência a partir de então passaria pelo mesmo processo fisiopatológico independente do fator causal, ou seja, organização de fibrina rica em exsudato inflamatório.

Várias alterações são capazes de lesar o peritônio, como trauma mecânico, material exógeno (fios de sutura, talco de luva), uso de eletro cautério, ressecamento da mucosa, sangramento ativo, microrganismos ou a presença de tecido desvitalizado⁵. O organismo possui capacidade de defesa a fim de eliminar estes estímulos e reparar a agressão por eles causada, desencadeando uma reação complexa no tecido conjuntivo vascularizado denominada inflamação⁴, cujo objetivo final é destruir, diluir ou bloquear o agente agressor, bem como eliminar as alterações celulares e tissulares por ele causado, seja de origem infecciosa, traumática, isquêmica ou neoplásica

O equilíbrio peritoneal é mantido pelos vasos submesoteliais, pelos poros de superfície da membrana que propiciam a remoção física passiva, e também pela fagocitose dos agentes agressores possivelmente ali presentes, como bactérias, corpos estranhos, tecidos desvitalizados ou substâncias irritantes como sangue, urina e fezes³. Inicialmente ocorre alteração no calibre dos vasos, conduzindo aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, resultando em perda de liquido para o terceiro espaço e permitindo que as proteínas e leucócitos deixem a circulação e migrem para a área afetada e realizem fagocitose³. Este processo pode liberar metabólitos tóxicos e proteases para o meio extracelular, aumentando o distúrbio local tecidual. Na etapa seguinte ocorre liberação de fatores de crescimento que promovem proliferação de células endoteliais e fibroblastos, formação de novos vasos e tecido conjuntivo com variadas quantidades de colágeno. A estruturação destas células e tecido neoformado dura em torno de sete dias e

irá compor a lesão aderêncial³. O sistema de coagulação também participa e comporta a liberação de uma série de proteínas que podem ser ativadas, culminando com a etapa final da cascata de coagulação, a conversão de fibrinogênio em fibrina através da ativação da trombina.

Muitos fatores locais e sistêmicos do paciente influenciam a adequação da resposta inflamatória reparadora. Déficits nutricionais como carência proteica e de vitamina C interferem na síntese do colágeno⁴. Perfusão tecidual inadequada causada por aterosclerose, anemia, alterações da coagulação são fatores individuais que prejudicam também a cicatrização. As características intrínsecas de cada indivíduo constituem fator independente do operador, e são prováveis causas da discrepância entre a formação de aderências em pacientes submetidos ao mesmo procedimento e com mesma técnica.

Um dos enfoques da cirurgia ginecológica é o desenvolvimento de vias de acesso minimamente invasivos, técnicas e materiais cirúrgicos capazes de reduzir o trauma tecidual e o tempo operatório. Consequentemente reduzindo o tempo de recuperação e de retorno ao trabalho, menores dor e complicações no pós-operatório. Evitar lesões peritoneais desnecessárias constitui importante componente na prevenção ou redução de formação de aderências. Entretanto o trauma das serosas é inevitável mesmo nos procedimentos minimamente invasivos.

Considerando o grande impacto social destas lesões, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão literária buscando evidências que justifiquem o uso rotineiro das técnicas cirúrgicas, materiais e substâncias desenvolvidas para uso na prática cirúrgica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica realizamos pesquisa no Scientific Eletronic Library Online, através do site www.scielo.org, utilizando com as palavras-chave: 1) aderências pélvicas (6 artigos); 2) aderências; prevenção (21 artigos); 3) aderências (215 artigos).

Excluindo-se os artigos repetidos (25) e que não se enquadraram ao tema (86), encontramos 131 artigos. Destes, 12 abordavam a fisiopatologia e gênesis das aderências, 3 eram revisões de metanálise e 116 eram estudos experimentais de técnicas cirúrgicas, materiais de barreira e substâncias. Utilizamos também 2 livros-texto referentes à cirurgia minimamente invasiva.

3. RESULTADOS

Cirurgia minimamente invasiva

A dissecação peritoneal é um fator de risco para que o sistema de coagulação atue no organismo, com formação de pontes fibrosas, mesmo que pela via laparosópica. Porém, durante a cirurgia aberta a reação tecidual/peritoneal é mais intensa, pois na laparotomia o uso de afastadores para melhorar o campo operatório e pinças

mais grosseiras que as utilizadas na laparoscopia além do uso de compressas e o talco das luvas e o ar ambiente também devem ser considerados potenciais agentes formadores de aderências⁸.

O ovário é o principal sítio de formação das aderências⁹. Considerando-se o fato de que é necessário o contato entre duas superfícies com exposição da membrana basal^{1,4}, existe a teoria de que a fixação temporária dos ovários em local afastado das áreas passíveis de bridas seria capaz de poupá-los do envolvimento nas mesmas.

Fármacos e métodos de barreira

Os agentes de uso sistêmico compreendem anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, agonistas do GnRH, ácidos graxos, estatinas e sildenafil. Não existem estudos em humanos que mostrem evidências para sua utilização, além do fato de que os glicocorticóides favorecem a instalação de infecções⁸.

A instilação de fluidos intraperitoniais atua produzindo hidroflotação e separação entre os tecidos, diminuindo o contato das superfícies desnudas¹. Sua limitação encontra-se no fato de permanecer pouco tempo agindo na cavidade, pois são rapidamente eliminados desta, a uma velocidade de 35 mL/h. Associando fármacos a estes fluidos é possível aumentar o tempo de permanência e ação dos mesmos entre os tecidos.

O ácido hialurônico é um polissacarídeo viscoso que confere ação mecânica de separação entre as superfícies. Existe comercialmente disponíveis o Autocross[®] (Hyalobarrier gel; Braxer, Healthcare), suspensão altamente viscosa com grupos carboxila e hidroxila. Eficácia comprovada em estudos humanos¹⁰.

O ácido hialurônico pode ser processado com íon férrico produzindo gel não pirogênico chamado hialuronato férrico. Marcas comerciais são Intergel[®] (Gynecare Worldwide, Ethicon Inc) e o Sepracoat[®] (Genzyme Corporation)⁸. Em 2003 houve suspeita de causar reações como dor pélvica, reações alérgicas, íleo prolongado, deiscência de reanastomoses e risco de peritonite. Recentemente o ácido hialurônico foi conjugado com dexametasona demonstrando eficácia na redução das aderências (OR = 0,31)⁸. Porém, o aumento das complicações pós-operatórias é considerado inaceitável por alguns autores¹¹.

A solução de Icodextrina 4% é capaz de persistir na cavidade por até 4 dias, tendo assim maior tempo de ação. Isso se deve a sua metabolização pela amilase, escassa no peritônio. Mostrou-se segura e tolerável, comprovando sua superioridade em comparação com RL (Ringer Lactato)⁸. Desde então foi aprovado na Europa e é o único autorizado nos EUA para uso em laparoscopia. Existe estudo¹² (C) indicando boa tolerabilidade e bons resultados.

O Dextran foi muito usado desde 1980, porem alguns efeitos adversos como efusão pleural, reação anafilática,

edema facial e disfunção hepática, tornam questionável seu uso. Recentemente houve um bom resultado em animais com redução de 32% da formação de lesões com uso de dextran 70% ⁸. Existem estudos somente in vitro mostrando a redução de sua toxicidade.

Spray Gel[®] (Confluent Surgical) é hidrogel sintético que é pulverizado como spray no tecido alvo, transformando-se imediatamente na forma gel absorvível⁸.

Existem também outros materiais, como azul de metileno, nitrofurazona¹³, PGA, e o PVA gel (A-Part gel; Aesculap AG&Co, KG, Tuttlingn, Germany) e Vitamina E. Outra classe de materiais são os agentes de barreira, que permanecem inertes separando as superfícies tissulares por 3 ou mais dias.

O Interceed® (Ethicon Inc; Somerville, New Jersey, USA) é agente de barreira formado por malha de celulose oxidada que pode ser cortada de acordo com a necessidade e aplicada após a hemostasia do local, sem necessidade de sutura¹⁴. Forma barreira gelatinosa absorvível em 2 semanas. O Interceed foi desenvolvido a partir do Surgicel®, um agente hemostático que também possui propriedade antiaderente. Para tanto sua estrutura foi adaptada para promover redução do depósito de fibrina, aumentando seu custo. Estudos em animais propõem que o uso de camada dupla de Surgicel® possui efeito semelhante e custo reduzido, e para sua aplicação é necessário hemostasia rigorosa, pois é um pró-coagulante e irá aumentar a rede de fibrina em caso de hemostasia insuficiente¹⁵.

Seprafilm® (Genzyme Corporation)⁸ é membrana composta por ácido hialurônico e carboximetilcelulose que, após 8 horas de aplicação forma uma barreira gelatinosa, absorvida em duas semanas. É bem tolerado, com baixo índice de reação de corpo estranho e formação de abscesso. Sua principal desvantagem é a fragilidade e dificuldade de manipulação por videolaparoscopia, visto sua viscosidade e fácil aderência aos tecidos que entra em contato. Estudo¹⁰ (A) em pacientes submetidas à miomectomia demonstrou 27,8% vs. 77,8% de aderências nos grupos com Seprafilm® e controle.

Gore-Tex® é outra membrana permanente de polytetrafluoroetileno inabsorvível que deve ser suturada no local escolhido, aumentando o tempo cirúrgico e exigindo habilidade do cirurgião, além de nova abordagem cirúrgica para ser removido. Já a Tela de Fibrina (Taho Comb; Tókio, Japan) é composta de fibrinogênio, trombina e aprotinina + colágeno eqüino e riboflavina (AH-MAD et al, 2007). Originalmente usado em cirurgia de coluna lombar e fibrose peridural, o Oxiplex® (Fzio Méd, Inc. San Luis Obespo, Califórnia, USA) é formado por óxido de polietileno, e não existem estudos que recomendem seu uso rotineiro.

Abordando a relação entre depósito de fibrina e o desenvolvimento da lesão aderencial⁵, a profilaxia com uso de fator ativador de plasminogênio recombinante

(rtPA) promoveria a lise da rede de fibrina. O rtPA age como antagonista do PAI-1 (fator inibidor do plasminogênio) e, combinado com gel de metilcelulose, seria possível promover lubrificação e ainda agir como barreira mecânica impedindo o contato direto entre os tecidos em questão. Comparando-se (A) Solução Fisiológica a 0,7% (SF), Dextran, Ringer Lactato (RL), RL + Heparina, RL + Dexametasona, RL + Hidrocortisona + Dexametasona + Ampicilina, RL + Albumina e Carboximetilcelulose a 1% e ainda um grupo com lesão sem tratamento e outro sem lesões, observou-se que o único grupo no qual não houve formação de lesões em 75% dos casos e nos demais 25% ocorreram lesões de grau leve foi o grupo onde não houve lesão tecidual durante o procedimento, mostrando que uma técnica adequada ainda é a melhor profilaxia de danos ao paciente. Concluiu-se também que estes materiais possuem eficácia bastante variada².

Entre os agentes instilados localmente, PVA mostrou superioridade quando comparado ao uso de icodextrina 4% (A)¹⁶.

Em revisão de 16 estudos a fim de avaliar a eficácia de agentes de barreira incluindo laparotomia e laparoscopia os autores concluíram que o uso de Interceed® reduz a formação de aderência, porém sem melhora no índice de gestação. O Gore-Tex® foi superior ao Interceed®, mas a necessidade de sutura de fixação e segundo procedimento para removê-lo da cavidade limitam seu emprego. A necessidade de sua remoção é questionada, visto que em cirurgias vascular e cardíaca esta prótese é deixada por vários anos sem efeitos adversos. Sugere-se possível interferência na ovulação/captação dos óvulos ou efeito sobre esperma ou embriões. Não foi encontrada evidência deste efeito em embriões de ratos⁷. O Interceed® foi avaliado em trabalho nível A, no qual participaram 50 pacientes, e mostrou evidência de ser efetivo na prevenção de recorrência após miomectomi-

4. DICUSSÃO

A videocirurgia representa um avanço na prática cirúrgica e está associada a menor formação de aderências, atribuído as menores incisões, manipulação delicada das estruturas, menor trauma resultante da exposição realizada pelo CO₂, dispensando os afastadores traumáticos usados na laparotomia, e menor manipulação de estruturas distantes do campo operatório. Quando, no entanto, se considerarmos as operações de videolaparoscopia avançada, com manipulação de cólon, por exemplo, a via de abordagem pouco interfere na área cruenta. A menor ocorrência de aderência neste caso é associada somente às incisões⁶.

Restaurar a anatomia previne a ocorrência de aderência? Ao contrário, mostrou que a peritonização é capaz de promover aderências através da hipóxia e da resposta

inflamatória causada pelo material de sutura empregado desnecessariamente²¹.

Uma revisão Cochrane de meta-analise (A) mostra que o não fechamento peritonial tem vantagens em curto prazo, como redução do tempo cirúrgico e exposição a agentes infecciosos, e também menor risco de aderências²¹. Outros estudos randomizados^{4,8,13} não provam que existam vantagens na peritonização.

Nas lesões localizadas os materiais de barreira são preferíveis, porém nas condições com possibilidade de lesões generalizadas, como endometriose, é preferível optar por fluidos e fármacos intraperitoniais, ou a combinação com agentes de barreira (A)²². Estes são de administração fácil, rápida, e capazes de atingir mesmo os locais de difícil acesso cirúrgico.

Em revisão sistemática não foi encontrada evidência de que Seprafilm® previna aderências, resultado contrário ao encontrado em pacientes submetidas à miomectomia^{7,10}. Comparando-se o uso de Seprafilm[®] com vitamina E instilada intraperitonialmente por meio da escala de Nair et al, os dois grupos apresentaram resultado semelhante¹⁷. Em pacientes submetidas a ressecção intestinal houve redução de 47% nas reinternações por obstrução no grupo randomizado em que foi empregado¹⁸. Ao analisarmos o impacto financeiro, o qual o custo estimado do Seprafilm[®] é 350 a 400 libras/paciente, concluiu que mesmo uma redução de 100% nos custos das hospitalizações por complicações pós-operatórias não seriam suficientes para justificar seu uso rotineiro¹⁹. Exceção ocorre considerando-se os custos e qualidade de vida em pacientes após histerectomia radical com cuidados de rotina (\$ 3,043) comparado com uso do Seprafilm (\$ 1,932) após 10 anos de seguimento²⁰.

Aproximadamente 1 bilhão de dólares foram gastos nos EUA com internações para lise de aderências em 1998²⁰, e investir 50 libras esterlinas (R\$ 140,00) por paciente com materiais ou fármacos seria justificado caso obtenha-se redução de 32,6% no número de hospitalizações por obstrução de intestino delgado no primeiro ano e 16% no terceiro ano pós-operatório. Ampliando este valor para 200 libras (R\$ 560,00), 100% da redução das hospitalizações não seriam suficientes para cobrir os custos do produto, enquanto em 3 anos seria preciso reduzir em 64,1% o número de reinternações¹⁹.

5. CONCLUSÃO

Em casos específicos, após avaliação individualizada, o uso de Interceed, PVA, e Icodextrina 4% são capazes de minimizar a formação de aderências pélvicas, no entanto, sem evidências de melhora da dor ou fertilidade posteriormente.

A aderência pélvica continua comum e fonte de considerável morbidade, e ainda que diversos materiais e substâncias estejam em estudo, não existem dados esta-

tísticos que justifiquem o uso dos mesmos de modo rotineiro como profilaxia de aderências pelo elevado custo. Porém, os trabalhos não consideram os custos gerados pela reparação de danos oriundos de lesões em órgãos como bexiga, e lesões acidentais de alças intestinais em abordagens subsequentes de pacientes com aderências extensas, tampouco avaliam melhora clínica dos indivíduos ou da manutenção da fertilidade. Os estudos disponíveis comparam e mensuram principalmente a área e severidade das aderências.

Faltam também estudos randomizados para verificar a efetividade e custo-benefício dos produtos. Entretanto, o elevado gasto para o sistema de saúde mundial causado pelas aderências pós-operatórias justifica o empenho a fim de desenvolver métodos preventivos seguros, baratos e de fácil utilização.

Considerar os fatores individuais do paciente no que tange à cicatrização é primordial, incluindo avaliação e preparo adequado pré-operatório, desde o ponto de vista nutricional, correção de condições facilitadoras de infecções, das deiscências e aderências, além do uso de medicações capazes de facilitar o procedimento cirúrgico, são medidas importantes para a prevenção das aderências. Evitar cirúrgicas desnecessárias e operar através da via menos invasiva, com boa técnica são medidas de prevenção também eficazes, insubstituíveis, principalmente naqueles pacientes cujo futuro reprodutivo é preocupante e cujo poder aquisitivo restringe o acesso aos produtos aqui abordados.

REFERÊNCIAS

- [01] Schabee DS, Willianson BSMD. The Pathogenesis os Peritoneal Adhesions: Na Ultrstructural Study. From the Department is Pathology, Washington University. 1967.
- [02] Paccheco JF, *et al.* Prevenção das aderências pélvicas: estudo experimental em ratas com diferentes modalidades terapêuticas. Revistar Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Rio de Janeiro. 2003; 25(5)
- [03] Crispi CP. Tratado de videoendoscopia e cirurgia minimamente invasiva em ginecologia. 2.ª ed. Rio de Janeiro: Revinter. 2007.
- [04] Robbins SL. Patologia estrutural e funcional. 5.ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.
- [05] Celestino AM. Fisiopatologia e profilaxia de aderências intraperitonias pós-cirúrgicas em cães. 2004.
- [06] Araújo SEA, *et al.* Impacto da videocirurgia na prevenção de aderências. Revista brasileira de coloproctologia. 2006; 26(2):208-16.
- [07] Ahmad G, *et al.* Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological sugery. Cochrane database of systematic reviews. 2009; 3.
- [08] Mettler L, *et al.* Prospective clinical trial of Spray-Gel as a barrier to adhesion formation: an interim

- analysis. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003; 10:339-44.
- [09] Diamond MP, *et al.* Reduction of postoperative adhesions by N, O-carboxymethylchitosan: a pilot study. Fetility and sterility. 2003; 80:631-35.
- [10] Pellicano M, *et al.* Fertility and sterility. 2003; 80(2) 441-4.
- [11] Tang CL, *et al.* A randomized controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. Annals of surgery. 2006; 4:243.
- [12] Menzies D, *et al.* Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: From the multicentre Ariel registry. Ann R Coll Surg Engl. 2006; 88(4):375-82.
- [13] Diogo-Filho A, *et al.* Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos a peritoniostomia com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. Arq. Gastroenterol. 2004; 41(4):245-9.
- [14] Farquhar C, *et al.* Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. Cochrane database Syst Rev. 2000.
- [15] Ates U, *et al.* Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative stdy of interceed and double layer Surgicel. J Obstet Gynaecol Res. 2008; 34:12-17.
- [16] Lang RA *et al.* Polyvinyl alcohol gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model. Fertil Steril. 2007; 88(2):1180-6.
- [17] Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Prevenção de aderências intraperitoneais com vitamina E e hialuronato de sódio/carboximetilcelulose. Estudo comparativo em ratos. São Paulo. 2008; 23(1).
- [18] Fazio V. An initial report on the effectiveness of Seprafilm in the reduction of occurrence of first bowel obstruction. American society of colon and rectal surgeons annual meeting. 2004.
- [19] Beck DE, *et al.* A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic sugery of the intestine. Dis colon rectum. 2003; 46:1310-9.
- [20] Bristow RE, *et al.* Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier: a cost-effectiveness analysis (structured abstract). Gynecologic oncology. 2007; 104(3):739-46.
- [21] Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Nonclosure of peritoneal surfaces at caesarean section: a systematic review. S Afr Med J. 2005; 95:123-6.
- [22] Metwally M, Cheong Y, Li TC. A review of techniques for adhesion prevention after gynaecological surgery. Current opinion in obstetrics and gynecology. 2008; 20:345-52.

- [23] Mais V, *et al.* Human reproduction (Oxford, England). 1995; 10(12):3133-5.
- [24] Etwally ME *et al.* Cochrane database of systematic reviews. 2009; 3
- [25] Whifield RR, *et al*. Effects of peritoneal closure and suture material of adhesion formation in a rabbit model. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197:e641-e645.

DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO

PARKINSON'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

LUCIANA DONELI MENOTTI¹, GERSON ZANUSSO JÚNIOR^{2*}

- 1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.
- * Rua Governador Manoel Ribas, 245, Centro, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP: 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 09/11/2015

RESUMO

A Doença de Parkinson constitui-se em uma patologia neurológica progressiva do sistema extrapiramidal caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. A doença é universal, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos, afetando entre 0,5 e 1% da população com idade entre 65 e 69 anos. O objetivo desta revisão foi descrever os aspectos fisiopatológicos, etiológicos, epidemiológicos, tratamento e os sinais e sintomas nos pacientes portadores da doença. Esta doença crônica, de etiopatogenia desconhecida, é caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Pode gerar comprometimentos físico, mental, social e econômico, e ainda, afetar o humor, a cognição, o psicológico, a fala e a comunicação. Até o momento, o tratamento mais eficaz é baseado no uso do medicamento levodopa.

PALAVRAS-CHAVE: Mal de Parkinson, fisiopatologia, etiologia, sinais clínicos, tratamentos.

ABSTRACT

Parkinson's disease is neurological disorder progressive of extrapyramidal system characterized by bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural instability. The disease is universal, the second most common neurodegenerative disease in elderly, affecting between 0.5 and 1% the population between 65 and 69 years. Purpose this review is describe pathophysiology, etiology, epidemiology and symptoms in patients with disease. This chronic disease of unknown etiology, is characterized by the presence of multiple monoaminergic dysfunction , including deficits of dopaminergic, cholinergic, serotonergic and noradrenergic systems. Can lead to physical , mental , social and economic commitments , and also affect mood , cognition, psychological, speech and communication. To date, the most effective treatment is based on the use of levodopa medication.

KEYWORDS: Parkinson's Disease, pathophysiology, etiology, clinical signs, treatments.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela pri-

meira vez em 1817 no artigo "An Essay on the Shaking Palsy" (O Ensaio da Paralisia Agitante) pelo médico britânico James Parkinson (1755-1824), que denominou a doença de "paralisia agitante" ao relatar seis casos clínicos, que apresentavam como características básicas a presença de movimentos tremulantes involuntários, diminuição da força muscular, tendência à inclinação do corpo para frente, alteração da marcha (festinação) e preservação dos sentidos e do intelecto¹.

A denominação "paralisia agitante" só foi alterada na segunda metade do século XIX, quando o médico neurologista francês, Jean Martin Charcot (1825-1893) propôs à comunidade científica que a doença fosse denominada de Doença de Parkinson em homenagem ao precursor na descrição da doença².

A Doença de Parkinson, também denominada de Mal de Parkinson, se caracteriza numa afecção crônica, degenerativa e progressiva do sistema nervoso central, caracterizada pela perda contínua de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, região localizada na porção superior do tronco encefálico, resultando na diminuição das células produtoras de dopamina na via negroestriatal e dos neurônios contendo neuromelanina no tronco cerebral^{3,4}. Essa destruição dos neurônios resulta numa diminuição da produção de dopamina, com disfunção da via nigroestriatal e subsequente perda da dopamina estriatal. Também, é considerada uma síndrome extrapiramidal, pois acomete os neurônios subcorticais^{5,6}.

Por ser crônica e neurodegenerativa, pode gerar comprometimentos físico, mental, social e econômico, e ainda, afetar o humor, a cognição, o psicológico, a fala e a comunicação, interferindo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e de seus familiares⁷.

A Doença de Parkinson é a segunda patologia neurodegenerativa mais frequente entre a população idosa, ficando atrás somente da doença de Alzheimer^{8,9,10}. A incidência mundial média é de 15-20 casos por 100 mil habitantes por ano, com aproximadamente 1% da população acima dos 65 anos apresentando manifestações clinicamente evidentes¹¹. A doença é mais prevalente nos homens (relação de cerca de 3:2), com pico de incidência aos 60-65 anos e aumento de probabilidade após os 80

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

anos. Não ocorre distinção de raça e classe social, porém em algumas literaturas são encontrados indícios que há uma prevalência em pessoas européias e norte-americanas (100-300/100.000 habitantes) e menos em africanos e asiáticos (10-30/100.000 habitantes), o que sugere uma predisposição maior em raças caucasianas².

No Brasil a prevalência em pessoas com idade entre 60 e 69 anos é de 700/100.000, e entre 70 e 79 anos é de 1500/100.000, sendo que 10% dos doentes têm menos de 50 anos e 5% têm menos de 40 anos, "além disso, 36 mil novos casos surgem por ano no país". Geralmente o início do quadro clínico se manifesta entre pessoas com faixa etária de 50 e 70 anos de idade. Contudo, são relatados casos de pacientes com início da doença mais precoce, até mesmo antes dos 21 anos¹². Aproximadamente 15% dos portadores de DP têm histórico familiar da doença, sendo que uma pequena porcentagem tem a doença há três gerações¹³.

Existem três tipos básicos para classificação da Doença de Parkinson: parkinsonismo primário (doença de Parkinson idiopática e as formas hereditárias); parkinsonismo secundário, causado principalmente por drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos; e parkinsonismo-plus ou atípico, caracterizado por quadros neurológicos onde se tem uma síndrome parkinsoniana, mas expressando somente acinesia (perda do movimento) e rigidez, com ausência do tremor¹⁴.

As principais características clínicas e neuropatológicas consideradas para determinação da Doença de Parkinson em um indivíduo são as manifestações dos sintomas da doença, em especial os distúrbios da parte motora e as análises macroscópicas e microscópicas do encéfalo, respectivamente². Mesmo antes do diagnóstico de DP ter sido confirmado por um neurologista, a maioria das pessoas com a doença terá a consciência de que estão caminhando mais vagarosamente que o usual e com passos menores¹⁵. As análises macroscópicas costumam evidenciar que a superfície do cérebro permanece intacta, sem sofrer qualquer anormalidade, entretanto, a característica neuropatológica mais marcante é a lesão dos neurônios dopaminérgicos na substância negra parte compacta, a qual passa a exibir macroscopicamente uma despigmentação na porção ventrolateral, tornando essa região um pouco mais clara.

O diagnóstico é primariamente clínico, baseado na história médica e exame físico. Posteriormente são empregadas escalas de avaliação, nas quais, são consideradas desde a condição clínica geral, incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes. Tais instrumentos são importantes, pois permitem monitorar a progressão da doença e a eficácia de tratamentos e drogas¹⁵. Na avaliação neuropatológica, a perda de células e a presença de corpúsculos de Lewis na substância negra são requeridas para o diagnóstico¹⁶.

O tratamento da Doença de Parkinson pode envolver

medidas farmacológicas e não-farmacológicas. As medidas não-farmacológicas, como a terapia fonoaudiológica, envolvem ações que auxiliam o paciente a contornar as limitações impostas pela doença e retardar a evolução da mesma. A abordagem farmacológica envolve um grupo de medicamentos que possuem ação sintomática e, apesar de melhorarem significantemente a qualidade de vida dos pacientes, envolvem uma série de efeitos adversos¹⁷.

Nesse contexto, o objetivo desta revisão da literatura foi relatar os aspectos fisiopatológicos, etiológicos, epidemiológicos, tratamento e os sintomas nos pacientes portadores com parkinsonismo primário.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos disponibilizados nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e em fontes de pesquisa como Google Acadêmico, referentes ao tema escolhido.

3. DISCUSSÃO

Etiologia, Fisiopatologia, Sinais e Sintomas da Doenca de Parkinson

Apesar de inúmeras pesquisas realizadas a etiopatogenia da Doença de Parkinson ainda é desconhecida, não sendo conhecidos os motivos que ocasionam a morte dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, por esse motivo, é considerada como uma doença idiopática^{15,17.}

Assim, a Doença de Parkinson é fisiopatologicamente considerada como uma afecção neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos podendo os indivíduos apresentar alterações do sono, memória, depressão e distúrbios do sistema nervoso autônomo 10,15,18,19.

O sistema dopaminérgico junto com os neurônios de melanina sofre despigmentação. Desta forma, subentende-se que quanto mais clara a substância negra, maior é a perda de dopamina. Associado a essa despigmentação tem-se a depleção do neurotransmissor dopamina que resulta da degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra que se projetam para o estriado, onde são críticos para o controle do processamento da informação pelos gânglios da base, reduzindo a atividade das áreas motoras do córtex cerebral, desencadeando a diminuição dos movimentos voluntários²⁰.

A dopamina, assim como a noradrenalina e a adrena-

lina, pertence ao grupo das catecolaminas (ou aminas biogênicas), substâncias classificadas como pequenos neurotransmissores, cuja síntese ocorre nos terminais pré-sinápticos a partir do aminoácido tirosina, o qual é convertido pela enzima tirosina hidroxilase em Di-hidroxifenilalanina (a levodopa), em uma reação que requer o oxigênio como co-substrato e a tetra-hidrobiopteridina como co-fator¹⁷. A levodopa é descarboxilada por um aminoácido aromático, a DOPA descarboxilase, produzindo dopamina e gás carbônico que, uma vez liberada, liga-se a receptores dopaminérgicos específicos e a alguns receptores -adrenérgicos. A dopamina é removida da fenda sináptica por recaptação para dentro dos terminais nervosos ou células gliais vizinhas por um transportador dependente de Na⁺ (os principais envolvidos em seu catabolismo são a MAO monoaminoxidase e COMT - catecol O-metiltransferase). Embora a dopamina não cruze facilmente a barreira hematoencefálica, isso é possível para a levodopa. Ela é absorvida no intestino delgado, mas é rapidamente catabolizada no trato gastrointestinal e nos tecidos periféricos¹⁷. Assim, o processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e consequentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas

Gerszt *et al.* (2014) também explicam que na Doença de Parkinson o nível de dopamina nanomolar (D1) encontra-se baixo na fenda sináptica estriatal, dessa forma, o tônus não pode ser suficientemente inibido, levando a um estado de hipertonicidade e aparência de rigidez muscular¹⁷. Além disso, com o início do movimento, os níveis de dopamina micromolar (D2) necessários para a ativação do ato motor normal não são alcançados no sistema D2, levando à redução da capacidade para gerar movimento. Assim, a perda progressiva da produção e liberação de dopamina compromete cada vez mais a estimulação D1 e D2, piorando a rigidez e bradicinesia no curso da doença.

Além da modulação das ações motoras, os danos nos núcleos basais ocasionam distúrbios neuropsiquiátricos, cognitivos e comportamentais, visto que as conexões paralelas advindas de regiões altas do córtex engajam subdivisões específicas dos núcleos e do tálamo, envolvendo regiões pré-frontal e límbica, modulando assim, o início e o término de funções como planejamento, memória de trabalho e atenção, emoção e motivação. Isso pode explicar a ocorrência de déficits cognitivos na Doença de Parkinson¹⁷.

Na medida em que a doença progride, também ocorre a perda neuronal progressiva no grupo de células ventro-laterais, da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, visto que os neurônios desenvolvem corpos citoplasmáticos inclusos nos eosinófilos (os chamados corpos de Lewys), os quais se aglomeram em grande quantidade.

A deposição dos corpos de Lewy segue uma ordem relativamente definida na progressão da doença, iniciando-se provavelmente anos antes do aparecimento dos sintomas motores no bulbo olfativo e tronco cerebral, e estendendo-se progressivamente até outras regiões cerebrais, o que está de acordo com a clínica e a história natural da doença²¹.

Ocorre ainda a perda das células do núcleo pedúnculo-pontino, combinada com a inibição aumentada do próprio núcleo pedúnculo-pontino²², que desinibe as vias retículo-espinhal e vestíbulo-espinhal, produzindo uma contração excessiva dos músculos posturais, e consequentemente, déficits colinérgicos.

Assim, o resultado da morte dos neurônios dopaminérgicos promove os sinais clínicos básicos dos pacientes portadores dessa síndrome: a síndrome rígido-acinética, caracterizada por alterações de movimento que causam tremores, acinesia (diminuição da marcha) e/ou hipocinesia, rigidez muscular, desequilíbrio, instabilidade postural, marcha em festinação, alteração da voz e na deglutição orofaríngea, disartria, sialorréia, disfunção sexual, câibras, dores, parestesias, disfagia, incontinência urinária, obstipação intestinal, micrografia, distúrbios do sono, bradifrenia, depressão, demência, alterações cognitivas e distúrbios sensoriais¹⁷.

Nem todos os pacientes com Doença de Parkinson apresentam todos os sintomas ao mesmo tempo. A doença pode afetar cada um de maneira diferente, e, em alguns casos, pode-se passar anos antes de uma incapacitação ou limitação significativa das atividades cotidianas⁶.

O mecanismo responsável pelo aparecimento da síndrome rígido-acinética (rigidez, tremor, bradicinesia e instabilidade postural), geralmente está associado à disfunção do sistema nigro-estriatal:

Do ponto de vista de disfunção do circuito dos gânglios da base, observa-se perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico, bem como existe uma ação hiperexcitatória do núcleo subtalâmico sobre o segmento medial do globo pálido, cujo resultado final será uma menor ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor, determinando a síndrome rígido-acinética, a qual se apresenta de forma desigual em sua distribuição, afetando primeiramente os músculos proximais, especialmente ombros e pescoco, progredindo para os músculos da face, membros superiores e inferiores. Pode afetar inicialmente um lado do corpo, se alastrando até envolver todo o corpo, sendo que à medida que a doença progride se torna mais grave e diminui a habilidade dos pacientes se moverem, com facilidade²³.

Nesse contexto, a bradicinesia se configura no sintoma mais incapacitante da doença, visto que leva o indivíduo à lentidão, tempo prolongado de movimento e aumento da dependência nas tarefas cotidianas²⁴.

O tremor de repouso também pode ocorrer durante a marcha e a bradicinesia²⁵. Assim, a ambulação do paciente torna-se difícil, ocorre dificuldade na realização dos movimentos e perda da capacidade de realizar ajustes rápidos de ação muscular (necessários para manter o equilíbrio e evitar as quedas), além do favorecimento às quedas:

A queda é definida como uma falta de capacidade para corrigir o deslocamento do corpo durante o movimento no espaço. As quedas entre pessoas idosas constituem um dos principais problemas clínicos e de saúde pública. Dentre os sintomas clínicos, destacam--se as fraturas do quadril, punho e hematomas subdurais, que geralmente levam a internação e severas incapacidades funcionais. As quedas são ocorrências relativamente comuns nos idosos e constituem fatores de morbidade e mortalidade em indivíduos com mais de 65 anos. Essas quedas são atualmente uma das maiores preocupações, pela sua frequência e conseqüências em relação a qualidade de vida do idoso²⁶.

Quando o efeito da dopamina é diminuído a Doença de Parkinson tende a manifestar-se, pois a falta da mesma resulta no aumento global da acetilcolina levando a um desequilíbrio entre estes neurotransmissores e ativando o processo de contração muscular, que ocorre quando há uma redução de 25% da atividade dos neurônios dopaminérgicos²⁷. O estresse oxidativo, gerado através da disfunção mitocondrial, o qual libera espécies reativas de oxigênio e desencadeia processos inflamatórios decorrentes dos eventos bioquímicos, também tem sido descrito como fator desencadeador da doença.

Follmer (2013) explica que o estresse oxidativo decorrente da excessiva geração de espécies reativas do oxigênio (ROS) podem causar um aumento na peroxidação lipídica e modificações químicas em proteínas e ácidos nucleicos e, com isso, resultar em neurodegeneração²⁸. Uma vez formadas, as ROS podem abstrair hidrogênio do DNA formando DNA radicalar, que leva a uma fragmentação do DNA, depleção de NADH e ATP e, por fim, apoptose. Dessa forma, o estresse oxidativo associado ao metabolismo de restituição da dopamina tem sido sugerido como um dos principais mecanismos envolvidos na produção de ROS e metabólitos tóxicos nos neurônios dopaminérgicos.

Também já foram identificadas, principalmente em indivíduos jovens, diversas anomalias em genes, sendo estas correlacionadas ao desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP). O mais comum desses defeitos ocorre no gene da proteína parkin (PARK2) no cromossomo 6:

Mutações desse gene levam a uma DP autossômica recessiva e lentamente progressiva com início antes dos 40 anos de idade. Outro gene é o da -sinucleína (PARK1), uma proteína do cromossomo 4 cuja mutação induz DP autossômica dominante, e, finalmente, a ubiquitina-C-hidrolase-L1 (PARK5). Não se sabe se a causa é um gene defeituoso, um insulto ambiental comum ou ambos, porém a existência de genes que, mesmo agindo de forma indireta, favorecem o desenvolvimento da enfermidade²⁷.

Outro fator de risco seria a presença de mutações em heterozigotia do gene GBA. Este gene codifica a enzima lisossomal glucocerebrosidase e, quando mutado em homozigotia, leva ao aparecimento de doença de Gaucher, que é particularmente prevalente em populações de judeus Ashkenazi²⁹. Por outro lado, o risco decresce nas pessoas expostas ao tabaco, nos consumidores de chá (verde ou preto) ou café, nas mulheres que tomam estrogênios após a menopausa e nos indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico (sobretudo homens)²⁹.

Nesse contexto, provavelmente a Doença de Parkinson resulta de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, ocasionando a disfunção mitocondrial, o stress oxidativo, a inflamação e a excitotoxicidade³⁰. Os fatores ambientais são correlacionados com a vivência na zona rural, o uso de água de poço e exposição a pesticidas e herbicidas³¹.

Para melhor compreensão sobre as áreas cerebrais acometidas na Doença de Parkinson, os sinais e sintomas da doença são divididos em seis estágios³¹:

- Estágio 1: período no qual ocorre o comprometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior. Nessa fase o processo neurodegenerativo concentra-se quase que totalmente nas fibras dopaminérgicas que inervam o putâmen dorso-lateral;
- Estágio 2: período no qual ocorre comprometimento adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo do lócus cerúleos;
- Estágio 3: observa-se nessa fase, o acometimento da parte compacta da substância negra do mesencéfalo;
- Estágios 4 e 5: existe comprometimentos das regiões prosencefálicas, do mesocórtex temporal e de áreas de associação do neocórtex e neocórtex pré-frontal, respectivamente.
- Estágio 6: há o comprometimento de áreas de associação do neocórtex, áreas pré-motoras e área motora primária

Outros sinais clínicos da doença são: fácies em máscara, alteração da voz, disartria, sialorréia, disfunção olfatória, hipotensão ortostática, hiperidrose, seborréia, disfunção sexual, câimbras, dores, parestesias, disfagia, incontinência urinária, micrografia, distúrbios do sono, bradifrenia, rigidez, obstipação intestinal, bradifrenia, depressão, fraqueza muscular, alterações no controle motor fino, alteração da escrita (micrografia) e demência³². Assim, além dos sinais motores, também, podem manifestar disfunções autonômicas e distúrbios psico-orgânicos e desencadeamento de inúmeros distúrbios de sono

Os sintomas não motores mais importantes na Doença de Parkinson são:

hipósmia, disautonomia (hipotensão ortostática, sialorreia, alterações urinárias, obstipação, hipersudorese e disfunção eréctil), alterações do sono (insónia, perturbação do comportamento do sono REM ou RBD, movimentos periódicos dos membros no sono, síndrome de pernas inquietas, sonolência diurna excessiva), deterioração cognitiva (da deterioração ligeira até à demência, sobretudo nas fases avançadas da doença), depressão, apatia, ansiedade, fadiga, dor, disfunção sexual (de etiologia multifactorial: disautonomia, incapacidade motora, depressão, fadiga, dor), alterações psicóticas (sobretudo alucinações visuais complexas, bem formadas e coloridas, como pessoas ou animais) e perturbações do controle dos impulsos (compras compulsivas, jogo patológico, hiperfagia compulsiva, generosidade incontrolada, hipersexualidade e comportamentos motores repetitivos sem propósito ou punding) surgindo estes últimos geralmente como efeitos adversos da medicação dopaminérgica²⁹.

Sintomas motores só serão manifestados quando houver a neurodegeneração de aproximadamente 50% dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo e a perda de 80 a 90% do conteúdo de dopamina estriatal³³. A perda da dopamina no corpo estriado acomete não só a parte motora, mas, também, a parte cognitiva e emocional, ocasionando assim, diminuição da qualidade de vida dos doentes e custos sociais, familiares e econômicos.

Assim, quando ocorre a destruição de elevada quantidade de neurônios da substância negra, a Doença de Parkinson torna-se evidente e os indivíduos começam a experimentar uma grande variedade de dificuldades, por exemplo, a maioria dos indivíduos com a doença terá a consciência de que estão caminhando mais vagarosamente que o usual e com passos menores¹⁵.

Diagnóstico e Tratamento da Doença de Parkinson

O diagnóstico é primariamente clínico, baseado na história médica e exame físico. Atualmente existem escalas para avaliar a doença. Essas escalas avaliam desde a condição clínica geral, incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes. Tais instrumentos são importantes, pois permitem monitorar a progressão da doença e a eficácia de tratamentos e drogas 15.

Em relação a exames laboratoriais, a tomográfica computadorizada e a ressonância magnética não têm conseguido evidenciar anormalias significativas e os exames de sangue e de urina não revelam alterações²⁶. Atualmente estão sendo investigadas formas de diagnóstico por neuro-imagem, como a PET, uma tomografia por emissão de pósitrons, associado a um sistema helicoidal de qualidade diagnóstica, onde a junção da avaliação metabólica do sistema e às imagens anatômicas, tem possibilitado um diagnóstico mais precoce da doença³⁴.

Na atualidade, o tratamento medicamentoso (via aumento na atividade dopaminérgica nos gânglios da base) se configura no principal meio para o controle dos sintomas da Doença de Parkinson, sendo a levodopa a droga mais prescrita e eficaz para este fim. Porém estudos tem enfatizado a importância da implementação de terapêuticas não farmacológicas (fisioterapia).

Existe fase durante o período de síntese, liberação e metabolismo da dopamina dentro do sistema nervoso central, assim, a intervenção medicamentosa está direcionada ao aumentando os níveis de dopamina, de modo a influenciar as manifestações clínicas da doença, o tratamento com drogas não pode abolir todos os sintomas¹⁵ e dependendo da concentração sérica do medicamento, o paciente terá um período denominado "on" (no qual apresenta efeito máximo da droga) e um período "off" (com o mínimo efeito da droga).

Dentre os fármacos mais utilizados no tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson destacam-se²⁹:

- Levodopa, associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida);
- Agonistas dopaminérgicos: ergotamínicos (bromocriptina, pergolide, di-hidroergocriptina) e não ergotamínicos (piribedil, ropinirol, pramipexol);
- Inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B): selegilina, rasagilina;
- Inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT): tolcapone, entacapone;
- Anticolinérgicos: tri-hexifenidilo, biperideno;
- Modulador do glutamato: amantadina.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico para Doença de Parkinson consiste basicamente no controle sintomático via restituição de dopamina [4-(2-aminoetil)benzeno-1,2-diol], por meio da administração de seu precursor L-DOPA [ácido (S)-2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil propanoico)] ou através do uso de Inibidores da Enzima Monoamina Oxidase (IMAO)²⁸.

Muitos dos IMAO utilizados na clínica são irreversíveis, ligando-se covalentemente à enzima e inati-

vando-a, o que resulta em importantes efeitos colaterais, principalmente devido a interações com fármacos simpatomiméticos e com alimentos contendo tiramina, o que resulta em reações hipertensivas severas. Além disso, IMAO irreversíveis podem apresentar uma série de outros efeitos colaterais indesejáveis no sistema nervoso central (insônia, irritabilidade, agitação, hipomania, supressão do sono REM), bem como disfunções cardiovasculares (hipotensão ortostática) ou distúrbios sexuais. Assim, o desenvolvimento de novos IMAO tem como desafio a busca por inibidores potentes e com efeitos colaterais reduzidos ou inexistentes²⁸.

Follmer (2013) aborda a Monoamina Oxidade (MAO) como alvo terapêutico na Doença de Parkinson. A MAO se constitui numa enzima contendo o cofator flavina-adenosina-dinucleotídeo (FAD) localizado na membrana mitocondrial externa, que catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas endógenas ou exógenas²⁸. Entre seus substratos encontram-se neurotransmissores (dopamina, serotonina, norepinefrina, tiramina e triptamina) e aminas exógenas, como a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). O pesquisador explica que duas isoformas de MAO foram identificadas, MAO-A e MAO-B. Uma atividade anormal da isoforma MAO-B foi relacionada a várias desordens neurológicas, como Doença de Parkinson e doença de Alzheimer, enquanto que a isoforma MAO-A parece estar associada com condições psiquiátricas como depressão e ansiedade.

Assim, diversos IMAO têm sido desenvolvidos visando tanto o tratamento de distúrbios de depressão (inibição da MAO-A), como as terapias sintomáticas da Doença de Parkinson e da doença de Alzheimer. Uma vez que, a redução dos níveis de atividade de MAO resultaria num aumento nas concentrações de certos neurotransmissores no cérebro, cujo declínio está intimamente ligado ao processo de envelhecimento, além de uma diminuição na produção de peróxido de hidrogênio, subproduto da reação catalisada por MAO.

Os IMAO apresentam uma série de atividades além do aumento nos níveis de certos neurotransmissores, como atividade antioxidante e antiapoptótica. Visto que MAO-B está envolvida na conversão do MPTP em sua forma tóxica MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridina), entre os efeitos esperados para os IMAO estariam a inibição da conversão de toxinas do tipo MPTP em seus metabólitos tóxicos, acompanhada de uma redução na geração de ROS a partir de peróxido de hidrogênio²⁸.

Assim, no tratamento sintomático para Doença de Parkinson, os IMAO têm sido empregados visando o aumento da restituição da dopamina neuronal, que é metabolizada pela isoforma MAO-A e pela MAO-A/MAO-B em células gliais e astrócitos. Portanto, a inibição seletiva de MAO-A ou MAO-B não necessariamente resulta em um aumento nos níveis de dopamina na região do striatum afetada pela degeneração na Doença de Parkinson, visto que a diminuição da atividade de uma isoforma específica pode ser compensada por um aumento da atividade da outra isoforma (provavelmente em virtude da modulação dos receptores)²⁸. Todavia, a inibição irreversível de MAO-A está associada ao efeito colateral de potencialização da atividade cardiovascular simpática, devido a um aumento na liberação de noradrenalina (efeito colateral de inibidores irreversíveis de MAO-A é conhecido como "reação a queijo", visto que aminas simpatomiméticas estão presentes em alimentos e bebidas fermentadas como queijo e cerveja). Follmer (2013) relata que crises hipertensivas podem ser evitadas utilizando-se IMAO-A reversíveis ao invés de irreversíveis e inibidores tecido-específicos que atuam especificamente sobre a MAO-A presente no cérebro. No entanto, as bases moleculares da inibicão de MAO tecido-específica ainda não são bem entendidas. Neste contexto, diversas pesquisas têm buscado o desenvolvimento de novos IMAO reversíveis e não seletivos²⁸.

O advento da levodopa, por volta de 1967, revolucionou o tratamento, pois pacientes que estavam seriamente comprometidos conseguiram recuperar a mobilidade via reposição farmacológica de neurotransmissores²⁸. As enzimas responsáveis pela metabolização periférica da levodopa são a catecol-O-metiltransferase (COMT), que a convertem em 3-O-metildopa, e a A-ADC que a converte em dopamina²⁸.

Ao contrário da dopamina, a levodopa é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. No tecido cerebral, a levodopa é convertida através da ação da enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) em seu metabólito ativo dopamina. A dopamina é então armazenada nas vesículas pré-sinápticas até sua liberação para os receptores pós-sinápticos. Apesar de ser bem absorvida após administração oral através do transporte saturável de aminoácidos, a levodopa apresenta baixa biodisponibilidade devido à alta metabolização periférica. Quando administrada isoladamente, apenas 1% do fármaco inalterado consegue alcançar a circulação cerebral¹⁶.

Como essa dopamina, presente na região periférica, terá ação nos receptores dopaminérgicos, normalmente os pacientes acabam apresentando reações adversas como náuseas, hipotensão ortostática e sudorese. Discinesias, flutuações motoras e sintomas psiquiátricos são complicações comuns em doentes de Parkinson em estágios avançados e com uso prolongado de levodopa¹⁷.

Por isso, a levodopa tem sido prescrita associada a inibidores enzimáticos como carbidopa e benserazida

(inibidores da AADC) e tolcapone e entacapone (inibidores da COMT), de modo auxiliar na redução da conversão da levodopa em dopamina (reduzindo assim, as reações adversas e aumentando a quantidade de levodopa plasmática disponível para atravessar a barreira hematoencefálica)¹⁶. Em outras palavras, como o tolcapone inibe a enzima catecol-O-metil-transferase (COMT), responsável por degradar a levodopa administrada via medicamento, promove um aumento no tempo de meia vida da levodopa no plasma e a fração da dose que chega ao cérebro.

O tolcapone alcança nível sérico máximo em 1,4 a 1,8 horas, sendo cerca de 20% da droga metabolizada inicialmente e o restante liga-se às proteínas plasmáticas, sendo a dose recomendada de 100mg, três vezes ao diaa³⁵.

Todavia, devido ao risco de hepatite fulminante aguda, potencialmente fatal, o tolcapone não tem sido indicado como terapia adjunta de primeira linha à levodopa e sim como uma via alternativa perante doentes com doença de Parkinson idiopática que não respondam ou sejam intolerantes a outros inibidores da COMT catecol-O-metiltransferase.

Além de levodopa, outras drogas podem ter lugar no início da terapêutica da Doença de Parkinson. Os anticolinérgicos têm sido relatados à pacientes que apresentam tremor acentuado, todavia, estas drogas, exigem cautela ao serem ministradas em pacientes idosos, pela possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais neuropsiquiátricos (demência, confusão mental, agitação e alucinação podem ocorrer em pacientes geriátricos mesmo usando doses baixas de anticolinérgicos). Outra possibilidade terapêutica é iniciar o tratamento com a associação de levodopa e agonista dopaminérgico. Alguns estudos indicam que esta estratégia reduz a incidência de complicações do uso de levodopa. Entretanto, recentemente Weiner e colaboradores não encontraram este efeito protetor³⁶.

O tratamento medicamentoso deveria ao menos, abordar a neuroproteção (redução da progressão da doença) e o tratamento sintomático (controle dos sintomas), todavia, conforme ressalta Gerszt (2014) a neuroproteção é uma meta ainda não atingida, pois os ensaios clínicos controlados e randomizados são insuficientes para mostrar que tal fármaco possui essa propriedade ¹⁷. Dessa forma, o tratamento sintomático é a escolha para pacientes parkinsonianos e com incapacidades funcionais resultantes. Na seleção do medicamento apropriado deve-se considerar o estágio da doença, a sintomatologia presente, a ocorrência de efeitos colaterais, a idade do paciente, além das medicações em uso e o custo das mesmas.

Já para os sintomas não motores a terapêutica se configura como bastante difícil, visto que alguns fármacos dirigidos aos sintomas motores podem agravar alguns dos sintomas não motores. Assim, sempre que possível

devem usar-se medidas terapêuticas não farmacológicas e otimizar a terapêutica dos sintomas motores³⁷.

4. CONCLUSÃO

A revisão da literatura possibilitou concluir que a Doença de Parkinson se constitui numa situação frequente, principalmente entre indivíduos com mais de 60 anos, e que causa incapacidade considerável. A literatura aponta a levodopa como o principal tratamento farmacológico da Doença de Parkinson, contudo, a melhora dos sintomas motores deve ser ponderada em função da ocorrência de efeitos colaterais importantes, sejam imediatos ou tardios. Dessa forma, pode-se dizer que atualmente não existe cura para a doença. Nesse contexto, torna-se essencial o conhecimento das características clínicas da doença para diagnóstico. O tratamento farmacológico é eficaz, especialmente no controle dos sintomas motores, mas pode trazer complicações, que concorrem também para uma diminuição da qualidade de vida dos doentes. Atualmente buscam-se estratégias para aumentar a disponibilidade da levodopa. Para isso, as pesquisas se concentram em modular ou desenvolver fórmulas capazes de fornecer e sustentar um fluxo constante de levodopa, prolongando sua resposta no organismo. Os estudos também se voltam ao desenvolvimento de IMAO que sejam mais seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS

- [1] Massano J. Demências. In: Sá MJ, ed. Neurologia Clínica Compreender as Doenças Neurológicas. Porto. Edições Universidade Fernando Pessoa, 2009; 392-393.
- [2] Paixão AOD, Jesus AVFD, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, Nunes TLGM, Santos TB; Gomes MZ, Correia MDGDS. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde, 2013; 16(1):57-65.
- [3] Magalhães GHF. Tecnologias Cognitivas: Uma Abordagem Geral. IV Seminário Interno de Cognição Artificial - SICA -FEEC - UNICAMP, 2014.
- [4] Pereira D. Garrett C. Factores de risco da doença de Parkinson um estudo epidemiológico. Acta Médica Portuguesa. 2010; 23:15-24.
- [5] Goodman LS, Gilman AG. Doença de Parkinson: As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Mc-Graw-Hill. 2005.
- [6] Azevedo MM, Galhardo MC, Amaral AKFJ, Vieira ACC. Caracterização dos distúrbios cognitivos na Doença de Parkinson. Revista Cefac. 2009; 11:251-7.
- [7] Navarro-Peternella FM, Marcon SS. A convivência com a doença de parkinson na perspectiva do parkinsoniano e seus familiares. Revista Gaúcha Enfermagem, Porto Alegre (RS) 2010; 31(3):415-22.
- [8] Basset JM, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Klagenberg KF. Achados otoneurológicos em pacientes com doença de Parkinson. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2011; 74:350-6.

- [9] Kägi G. Bhatia, KP, Tolosa E. Avaliação e intervenção fonoaudiológica na doença de Parkinson. Análise clínica-epidemiológica de 32 pacientes. Revista Brasileira de Neurologia. 2009; 45:17-24.
- [10] Teive HAG, Menezes MS. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2013.
- [11] Brasil. Ministério da saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade?. Rev. Saúde Pública. 2012; 46(2):395-7.
- [12] Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. Parkinson's disease. Interface - Comunic., Saude, Educ. 2010; 34(14):499-510.
- [13] Scorza FA, Henriques LD, Albuquerque M. Doença de Parkinson – Tratamento medicamentoso e seu impacto na reabilitação de seus portadores. Mundo Saúde. 2001; 25(4):365-70.
- [14] Souza CF, Almeida HC, Souza J M, Costa PH, Silveira YS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista de neurociência. 2011; 19(4):718-23.
- [15] Vara AC, Medeiros R, Striebel VLW. O Tratamento Fisioterapêutico na Doença de Parkinson. Revista Neurociências in press, 2011; 01-07.
- [16] Vilhena RDO, Cardoso MA, Pontarolo R. Terapia farmacológica dos sintomas motores na Doença de Parkinson: levodopa. Visão Acadêmica, 2014; 15(1).
- [17] Gerszt P P, Baltar CR, Santos AED, Oda AL. Interferência do tratamento medicamentoso imediato e tardio na Doença de Parkinson no gerenciamento da disfagia. CEFAC. 2014; 16(2):604-19.
- [18] Steidl SEM, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. Disciplinarum Scientia, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria. 2007: 8(1):115-29.
- [19] Kanashiro MG, Fujihara C, Oliveira CS. Fatores que contribuem na qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson. Fisioterapia e Movimento. 2009; 7:484-7.
- [20] Bagot SK, Kaminer Y. Parkinson's: systematic review. Addiction. 2013; 9(4):547–57.
- [21] Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. Revista neurociências, Curitiba. 2005; 13(4):201-14.
- [22] Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista Neurociências, 2011; 19(4):718-23.
- [23] Brasil. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Legislação em Vigilância Sanitária, 12 mai. 1998.
- [24] Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. Acta Paul Enf. 2007; (20)1:62-8.
- [25] Barbosa ER, Sallem FAS. Doença de Parkinson: diagnóstico. Rev Neurociênc. 2005; 13(3):158-65.
- [26] Aloe F, Alves RC, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M, et al. Tratamento para Doença de Parkinson. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo. 2010; 32(3):305-14.
- [27] Costa ALR, Rodrigues AL, Silva AKP. A intervenção doença de Parkinson. In: Barros ALS, Costa EG, Costa MLG, Medeiros JS. Doença de Parkinson: uma visão multidisciplinar. São José dos Campos: Pulso Editorial; 2006: 115-28.
- [28] Follmer C, Bezerra Netto HJC. Fármacos multifuncionais:

- monoamina oxidase e sinucleína como alvos terapêuticos na Doença de Parkinson. Quim. Nova, 2013: 36(2):306-13.
- [29] Massano, J. Demências. In: SÁ, M. J. Neurologia Clínica Compreender as Doenças Neurológicas. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2009: 392-93.
- [30] Meneses MS, Teive HAG Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- [31] Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista Neurociências, 2011; 19(4):720.
- [32] Fernandes RCL, Rosso ALZ, Vincent MB, Diagnostic tool for Parkinson's disease: a pilot study in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69:892–5.
- [33] Lamônica DAC, Saes SO, Paro PMM, Brasolotto AG, Barbosa AS. Doença de Parkinson.Salusvita. 2003; 22(3):363-71.
- [34] Santos VL. Perfil epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil. Brasília, 2015, 21f. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde.
- [35] Limongi JCP. Tratamento da Doença de Parkinson. In Meneses MS, Teive HAG. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003; 176-81.
- [36] Cardoso F. Tratamento da Doença de Parkinson. Arquivo Neuropsiquiátrico, 1995; 53(1):1-10.
- [37] Smith Y, Wichmann T, Factor SA, Delong MR. Parkinson's Disease Therapeutics. American College of Neuropsychopharmacology, Tennessee, 2012; 37:213-46.

FARMACOTERAPIA DE PACIENTES IDOSOS

PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS ELDERLY

LUNARA GERMANO BERGAMO LEITE¹, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Professor Doutor do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

*Rua Dr. Saulo Porto Virmond, 151, Apto 1402, Jardim Novo Horizonte, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87005-090 cemtoledo@gmail.com

Recebido em 08/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

O uso indiscriminado e muitas vezes excessivo de medicamentos pode expor pacientes, principalmente os idosos, a efeitos colaterais potencialmente prejudiciais. Além dos idosos consumirem mais medicamentos que outras faixas etárias, eles costumam ser particularmente mais vulneráveis aos efeitos indesejáveis. De maneira aproximada, em países mais desenvolvidos, embora os idosos componham 18% da população geral, eles são responsáveis por quase 40% das prescrições. Nesse grupo, 1/3 dos idosos não costumam tomar nenhum medicamento, 1/3 faz uso de uma ou duas drogas, e 1/3 utiliza três ou mais remédios. Alterações fisiológicas do envelhecimento, seja no sistema cardiocirculatório, respiratório, renal ou no próprio sistema nervoso central, são as responsáveis pela maior predisposição dos idosos às possíveis complicações durante a hospitalização. Seguindo parâmetros adequados de farmacoterapia, através do estimulo à tratamentos não-farmacológicos e suspensão do uso de alguns medicamentos desnecessários, é possível simplificar a rotina terapêutica do paciente idoso, o que lhe acarretará uma vida mais saudável.

PALAVRAS-CHAVE: Idosos, senilidade, geriatria, atenção farmacêutica e farmacoterapia em idosos.

ABSTRACT

The indiscriminate and often excessive drug may expose patients, especially elderly patients, the potentially dangerous side effects. Besides the elderly take more medications than other age groups, they tend to be particularly vulnerable to side effects. In approximate terms in most developed countries, although the elderly comprise 18% of the general population, they account for almost 40% of prescriptions. In this group, one third of the elderly usually does not take any medicine, 1/3 makes use of one or two drugs, and 1/3 uses three or more drugs. Physiological changes of aging, either in the cardiovascular system, respiratory, renal or central nervous system itself, are responsible for the greater predisposition of elders to complications during hospitalization. Following parameters appropriate pharmacotherapy, by encouraging the non-drug treatments, and discontinuation of unnecessary use of drugs, it is possible to simplify the routine treatment of elderly patients, which will lead a healthier life.

KEYWORDS: Elderly; senility, geriatrics; pharmaceutical care and pharmacotherapy in the elderly.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, aproximadamente 23% da população é responsável por consumir 60% da produção nacional de medicamentos, sendo que os principais consumidores são adultos com mais de 60 anos¹. Paralelamente ao envelhecimento ocorre o surgimento de várias doenças, o que consequentemente leva a um aumento no consumo de medicamentos diários². O aumento da idade média populacional aumenta proporcionalmente o risco de aparecimento de novas patologias, gerando consequentemente o uso de diferentes medicamentos e também o possível aumento de reações adversas a estes produtos. Alterações no estilo e qualidade de vida, saúde, padrões de consumo e no comportamento relacionado à fecundidade e mortalidade levam ao aumento da longevidade. O envelhecimento populacional tornou-se um fenômeno mundial^{3,4,5} e o Brasil é considerado atualmente um país estruturalmente envelhecido, pois os idosos correspondem a 10,7% da população⁶.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, pode-se concluir que pacientes idosos tomam em média de 2,7 a 4,2 especialidades farmacêuticas por dia, sendo eles prescritos ou não¹. No Brasil, 80% dos idosos (considerando maiores de 60 anos) tomam mais de um medicamento diário², proporcionando assim um gasto de 40% da taxa destinada aos medicamentos para a saúde pública no Brasil, enquanto em países desenvolvidos esta taxa se limita a 8% 8.

Esse aumento no uso de medicamentos está ligado ao processo de envelhecimento que cursa com redução progressiva dos tecidos ativos no organismo, perda da capacidade funcional e modificações significativas das funções metabólicas⁹. Consequentemente também há aumento na incidência de doenças crônicas e internações hospitalares¹⁰.

Em 1999, foi proposta pela Organização das nações Unidas (ONU) uma iniciativa que garantia expandir dados estatísticos em relação a quem são e como vivem os idosos, focando também em suas condições financeiras e estrutura familiar. Tal iniciativa mostrou claramente a necessidade da prioridade de expandir os conheci-

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

mentos destas pessoas em relação a sua saúde⁸.

São diretrizes da Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa¹¹: a) promoção do envelhecimento ativo e saudável; b) atenção integral, integrada à saúde da pessoa idosa; c) estímulo às ações intersetoriais, visando à integralidade da atenção; d) provimento de recursos capazes de assegurar qualidade da atenção à saúde da pessoa idosa; e) estímulo à participação e fortalecimento do controle social; f) formação e educação permanente dos profissionais de saúde do SUS na área de saúde da pessoa idosa; g) divulgação e informação sobre a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa para profissionais de saúde, gestores e usuários do SUS; h) promoção de cooperação nacional e internacional das experiências na atenção à saúde da pessoa idosa; e i) apoio ao desenvolvimento de estudos e pesquisas.

Torna-se assim importante conhecer as reais necessidades e dificuldades dos idosos em relação à própria saúde e também avaliar uma forma de identificar e relatar como devem proceder de forma racional ao administrar um novo medicamento. A atenção farmacêutica tem papel fundamental nesse processo de identificação de problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e adesão à farmacoterapia. Este trabalho objetiva fazer um levantamento sobre a peculiaridade da farmacoterapia em pacientes idosos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, pesquisa de livros e artigos científicos, nas bases de dados SciELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE e EBSCO utilizando das seguintes palavras-chaves: Idosos; senilidade, geriatria; atenção farmacêutica e farmacoterapia em idosos. A partir desta metodologia, foi possível analisar, entre outras, 39 referências que constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram legislação pertinente e artigos científicos disponíveis na integra e com acesso eletrônico livre, abordando temas preferencialmente sobre fisiologia, farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoterapêutica de pacientes idosos, sem limitação quanto ao período de sua publicação.

3. DESENVOLVIMENTO

O idoso e o uso dos medicamentos

De acordo com a lei número 8842/94 que dispõe sobre a Política Nacional do Idoso, idoso é a pessoa que possua 60 anos ou mais¹². Esta faixa etária é válida para países em desenvolvimento, subindo para 65 anos quando se refere a países desenvolvidos¹³.

O envelhecimento é de certa forma acompanhada pelo aparecimento de várias patologias, visando principalmente os quadros crônicos, que por sua vez estão diretamente relacionados ao uso contínuo de medicamentos². Recentes pesquisas mostram que a prevalência de idosos no Brasil, maior que 60 anos, está em torno de 11% de sua população. Além disso, o Censo de 2010, demonstra que o número de pessoas desta faixa etária está crescendo a cada década¹³. Pesquisou-se durante centenas de anos a real causa que poderiam levar ao envelhecimento biológico, porém segundo Beauvoir (1990)⁸: "A medicina moderna não pretende mais atribuir uma causa ao envelhecimento biológico: ela o considera inerente ao processo da vida, do mesmo modo que o nascimento, o crescimento, a reprodução, a morte".

É grande a proporção de contra-indicações de fármacos utilizados nesta faixa etária, além das próprias interações medicamentosas utilizadas, tornando-se inviável a estes idosos o não acompanhamento por profissionais da área da saúde, que garantem benefícios, entre outros, relacionados à assistência farmacêutica que acarreta em uma diminuição de problemas relacionados ao uso indiscriminados de medicamentos². Neste sentido, a farmacovigilância tem papel fundamental. Definiu-se na resolução 357 de 2001, do Conselho Federal de Farmácia (CFF), a farmacovigilância como a identificação e avaliação dos efeitos agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto das populações ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos¹⁵.

Com o aumento da idade, cresce a suscetibilidade ao aparecimento de diferentes patologias simultâneas. Com estas doenças/sintomas surgem em conjunto tratamentos farmacológicos que pode se tornar exagerado em função das características famacocinéticas e fisiológicas envolvidas, o que possibilita nos idosos, reações mais prejudiciais quando comparadas aos mesmos produtos administrados em pacientes mais jovens¹⁶.

Em consequência da idade, o próprio organismo começa a sofrer por alterações fisiológicas, que podem interferir na farmacocinética clínica do fármaco (quadro 1). Interferindo diretamente nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos, e com isso pode acontecer efeitos tóxicos nestes pacientes de forma mais proeminente 17,18. A biodisponibilidade de drogas hidrossolúveis administradas por via oral, por exemplo, pode estar aumentada, haja vista que o idoso possui menor teor de água no organismo, o que acarreta redução em seu volume de distribuição. Além disso, o fluxo sanguíneo hepático costuma estar diminuído, por vezes reduzido quase à metade, com consequente redução do metabolismo de primeira passagem dos fármacos. Drogas lipossolúveis, como o diazepam, por exemplo, apresentam maior volume de distribuição no idoso, pois a proporção de tecido adiposo nesses indivíduos é maior, já que normalmente a senilidade leva ao ganho de peso pelo aumento do tecido adiposo e perda de massa muscular e óssea. A distribuição da gordura corporal se acentua no tronco e menos nos membros. Dessa forma, a gordura abdominal eleva o risco para doenças metabólicas, sarcopenia e declínio de funções¹⁹.

Desta forma, algumas categorias de medicamentos passaram a ser consideradas impróprias para o idoso, seja por falta de eficácia terapêutica ou por um risco aumentado de efeitos adversos que supera seus benefícios quando comparadas com outras categorias de medicamentos, devendo ter seu uso evitado. Com a possibilidade de um maior número de alternativas terapêuticas e a publicação de estudos consensuais entre especialistas em geriatria e farmacologia, passou a ser possível generalizar determinados critérios a toda população idosa, a despeito de nível de fragilidade, co-morbidades associadas ou de acordo com o local onde residem (regionalização). A preocupação com o uso racional de medicamento levou ao desenvolvimento de uma lista de fármacos a serem evitadas em idosos, e nela constam os benzodiazepínicos, hipoglicemiantes, analgésicos opióides, alguns relaxantes musculares, entre outros¹⁶. A descrição das principais justificativas para considerarem determinados produtos farmacêuticos impróprios para idosos encontram-se descritas no quadro 2, onde foram enfocados, sobretudo, aqueles referenciados por diferentes autores como medicamentos a serem evitados²⁰.

Baseando-se no perfil de consumo dos medicamentos é possível eleger as prioridades de assistência farmacêutica, garantindo o acesso à especialidade farmacêutica de acordo com o perfil do paciente. Em outras palavras, após análise do paciente é deferido o acesso ao produto baseando-se no risco-benefício do tratamento específico para ele. Dentre as diversas pesquisas já realizadas no Brasil, uma delas relata que cresce a cada dia o número de idosos limitados ao acesso de medicamentos, seja por dificuldades financeira (compra) ou mesmo pela falta na sua distribuição.

Quadro 1 - Alterações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas próprias do envelhecimento e repercussão na farmacologia clínica.

Processo farma- cológico	Alterações observadas	Consequências farma- cológicas
Absorção	n° de células de absorção motilidade do trato digestório trânsito intestinal pH gástrico	Absorção de fármacos não sofre alterações significa- tivas
Distribuição	massa de gordura massa hídrica albumina sérica (idosos frágeis)	meia-vida(*) de fárma- cos lipossolúveis volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis fração livre de fármacos ligados à albumina
Metabolismo	massa hepática e fluxo sanguíneo hepático atividade docitocro- moP450	metabolismo de fárma- cos fluxo-dependente metabolismo oxidativo

Excreção	massa renal total fluxo plasmático renal taxa de filtração glo- merular	clearence(**) dos fár- macos de excreção renal
Receptores	da maioria deles	Sensibilidade alterada
Homeostase	de várias funções orgâ- nicas	risco de hipotensão ortostática pelo uso de anti-hipertensivos

Fonte: Gorzoni e Passarelli, 2006²¹. () Diminui; () Aumenta; (*) Meia vida (t1/2) é o tempo que demora para a concentração plasmática, ou quantidade de um fármaco, no organismo seja reduzida em 50%²²; (**) *Clearence* (ou depuração renal) é o volume de plasma que contém a quantidade da substância que é removida pelo rim por unidade de tempo ²³.

As técnicas de aplicações da farmacoterapia têm evoluído com o tempo, onde devido a este progresso muitos princípios ativos considerados como venenos foram extintos da prática médica, mas em contrapartida, muitos novos fármacos são constantemente introduzidos no mercado sendo que uma porção significativa não possui estudos conclusivos de sua segurança e eficácia⁸.

O uso terapêutico e a prescrição médica fazem parte de um ciclo que anda paralelamente com a busca pela saúde do paciente e a redução de custos do mesmo. Portanto, cabe ao prescritor avaliar a real necessidade de introduzir a utilização de um fármaco para modificar o curso clínico de um problema, na tentativa de tentar resolvê-lo da melhor forma. A qualidade do uso de medicamentos pode ser abordada sob diferentes aspectos, tais como a prática de polifarmácia, a subutilização de fármacos necessários e o uso inadequado de especialidades terapêuticas. Conceitualmente, um medicamento é considerado inadequado quando os riscos de seu uso superam seus benefícios²⁸.

Quadro 2. Medicamentos que devem ser evitados em pacientes idosos. Se necessário na farmacoterapia geriátrica, devem ter um monitoramento constante, sendo a Atenção Farmacêutica e o seguimento farmacoterapêutico alternativas eficazes para o uso racional.

Fármacos	Motivos para serem evitados em	
	idosos	
Agentes Sedativos		
Benzidiazepínicos de lon (diazepam e flurazepam)	ga ação- Tempo de meia-vida longa em idosos. Associados com sedação durante o dia e	
(diazepani e ndrazepani)	aumento do risco de quedas e fraturas ósseas.	
Agentes antidepressivos		
Amitriptilina	- Efeitos anticolinérgicos e hipotensão	
-	ortostática são maiores que os de outros	
	antidepressivos tricíclicos.	
Antiinflamatórios não	esteroi-	
dais (AINEs)	- Efeitos adversos sobre o sistema	
Indometacina	nervoso central.	
Fenilbutazona	 Elevado risco de ocasionar agranulo- 	
	citose	
Hipoglicemiantes orais		
Clorpropamida	- Meia-vida longa podendo causar	
	hipoglicemia prolongada; risco de	
	causar síndrome da secreção inade-	
	quada do hormônio antidiurético.	

Agentes analgésicos		
Propoxifeno	 Baixa potência analgésica; pode causar dependência, sedação e confusão; 	
	pode causar toxicidade cardíaca e sobre	
Pentazocina	o SNC.	
	- Causa os maiores efeitos adversos no	
	sistema nervoso central, incluindo	
	confusão e alucinações.	
Inibidores de agregação pl	a-	
quetária	- Causa cefaleia, vertigem e distúrbios	
Dipiridamol	do SNC; doses toleradas por idosos	
	possuem eficiência questionável.	
Drogas cardiovasculares		
Disopiramida	- Efeito inotrópico negativo, podendo	
	induzir falência cardíaca; também	
	possui efeitos anticolinérgicos fortes.	
Digoxina	 Pela depuração renal diminuída, doses 	
	raramente devem exceder 0,125 mg/dia	
	intenso, exceto quando para tratamento	
Metildopa	de arritmias atriais.	
Reserpina	- Pode causar bradicardia e exacerbar	
	depressão.	
	 Elevado risco de ocasionar depressão, 	
	impotência, sedação e hipotensão or-	
	tostática.	
Relaxantes musculares		
	e- Pouco tolerados por idosos, levando a	
Clorzoxazona	efeitos adversos anticolinérgicos; a	
	efetividade dos mesmos nas doses	
	toleradas pelos idosos é questionável.	
Agentes antiespasmódicos		
	ci Pouco tolerados por idosos, levando a	
clomina	efeitos adversos anticolinérgicos; a	
	efetividade dos mesmos nas doses	
	toleradas pelos idosos é questionável.	
Drogasantieméticas	4	
Trimetobenzamida	- É a droga antiemética menos efetiva	
	em idosos, e ainda pode causar efeitos	
	adversos extrapiramidais.	
Antihistamínicos		
Difenidramina, Prometazina	e- Propriedades anticolinérgicas poten-	
Dexclorfeniramina	tes. Preparações para tosse e resfriado	
	que não apresentam anti-histamínicos	
E. 4. B. 4 1 1001 24 C.	são preferíveis.	

Fonte: Beers et. al., 1991 ²⁴; Steeck et. al., 1994 ²⁵; Willcox et. al., 1994 ²⁶; Beers, 1997 ²⁷.

A prática da polifarmácia associada às condições fisiológicas e clínicas peculiares à pessoa idosa torna o uso de medicamentos alvo de preocupação para o setor saúde. É importante compreender os padrões de utilização de medicamentos por essa população para estabelecer caminhos para seu uso racional, melhoria da qualidade de vida e manutenção da capacidade funcional^{29, 30, 16, 31}.

A prescrição medicamentosa para estas pessoas envolve o entendimento de seu organismo como um todo, focalizando nas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas de todos os medicamentos de forma isolada e com o uso simultâneo; afinal é de extrema importância uma prescrição não apenas baseada no cumprimento da terapia, mas que se torne um processo saudável e flexível para resultar em melhora do quadro patológico⁷, sem produzir novos problemas de saúde ou não agravar problemas de saúde pré-existentes.

Como o próprio envelhecimento do paciente já requer

cuidados muitas vezes especiais, o método farmacoterapêutico não poderia ser diferente, afinal, como já citado, a ação farmacológica (farmacodinâmica e farmacocinética) é diferenciada de acordo com a idade. Desta forma, durante a prescrição médica algumas doses são ajustadas de acordo com as funções hepática e renal, tendo em vista que a atividade hepática é a principal responsável pela metabolização dos fármacos e que o rim é o órgão com maior importância em relação à excreção do fármaco e seus metabolitos. A presença de multipatologias nesta faixa etária pode aumentar o potencial de interação entre os fármacos usados simultaneamente. Por exemplo, uma interação pode aumentar, diminuir ou ainda provocar uma reação não observada antes pelos fármacos administrados isoladamente. Portanto, é ainda mais indispensável uma atenção maior durante a prescrição para o planejamento da terapia naquele paciente⁸.

Buscar o entendimento da prescrição é certamente direcionar um tratamento com melhores condições de sucesso, com objetivos terapêuticos bem estabelecidos, sendo este um método que indiretamente leva a uma diminuição do tempo previsto para a terapêutica⁷.

O elevado índice de uso de medicamentos por idosos aumenta os riscos à sua saúde, e os fatores que ajudam para isso são variados, a exemplo das prescrições sem suporte científico apropriado (no campo dos medicamentos prescritos) e o grande aumento da automedicação, favorecido pela enorme quantidade de produtos farmacêuticos lançados no mercado e pela publicidade em torno destes. Essa falta de objetividade terapêutica leva à PRM que são agravados, como descrito anteriormente, pelas modificações farmacocinéticas de vários medicamentos por conta das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento³².

As alterações fisiológicas causadas por conta do envelhecimento, têm uma grande variabilidade interindividual e o risco-benefício de um fármaco dependerá do estado clínico geral de cada paciente. O efeito final resulta da forma de como o organismo irá reagir (farmacocinética) e de como os órgãos-alvo irão responder (farmacodinâmica)³³. Estas alterações aumentarão os riscos de RAM (reação adversa medicamentosa) em pacientes idosos.

De certa forma, é nítida a relação dos medicamentos com a vida do idoso, sendo eles também um dos itens de maior importância à sua saúde³⁴, o detalhe de maior relevância é que em grande parte dos casos não há um acompanhamento médico ideal ou atenção farmacêutica, ou seja, não há uma observação concreta de possíveis PRM pré-estabelecido³⁵.

Coelho Filho *et al.* (2004)³³ em uma pesquisa com idosos na cidade de Fortaleza/CE, analisaram a frequência do uso de medicamentos prescritos, não prescritos e também aqueles administrados de forma inadequada. Tais variáveis foram definidas da seguinte forma: "Me-

dicamentos prescritos: são todos aqueles originalmente prescritos por médico. Essa definição contempla situações em que é permitida a renovação pelo enfermeiro de prescrição originalmente efetuada pelo médico, como, por exemplo, em casos de tratamento assistido de tuberculose. Medicamentos não-prescritos: são todos aqueles usados por iniciativa própria, ou por recomendação ou indicação de outros que não um profissional médico. Incluem-se os medicamentos sugeridos por amigos, parentes, balconista de farmácia, entre outros.

Medicamentos inadequados: são todos aqueles que deveriam ser evitados independente de dose, duração do tratamento ou circunstâncias clínicas, tanto por não serem efetivos, como por apresentarem risco desnecessariamente alto para pessoas idosas (risco excedendo benefício)".

Baseando-se nestes parâmetros e considerando uma amostra de 700 idosos, pôde concluir que quanto maior o nível socioeconômico da pessoa em questão, maior o uso de medicamentos prescritos e em contrapartida, quanto menos favorecida economicamente, menor o uso de medicamentos com prescrição médica adquiridos e administrados pelo paciente. Em geral, mais da metade dos idosos entrevistados faziam uso de medicamentos não-prescritos, sendo eles indicados por familiares ou amigos. Gera-se assim uma preocupação ainda maior em relação à educação familiar perante a um mal hábito de indicações indiscriminadas de medicações e também a conhecida "farmácia domiciliar", a qual se trata do armazenamento de várias medicações em casa, que facilitam o acesso aos medicamentos.

Um fator empregado para justificar este uso não-racional de medicamentos, muitas vezes considerado abusivo, e sem assistência médica e/ou farmacêutica é explicado pelo atendimento precário nos postos públicos destinados à saúde, ou seja, com a dificuldade de assistência médica através do Sistema Único de Saúde (SUS) gera-se inconscientemente o aumento da automedicação³⁶.

É comum encontrarmos situações em que o idoso não tem conhecimento tanto do seu quadro patológico como também do seu tratamento, ou ainda, quando é informado, não fica completamente esclarecido. E este pode ser o primeiro passo para uma ineficácia na farmacoterapia do paciente⁷.

Assim, considera-se um importante fator para o sucesso da farmacoterapia geriátrica o acompanhamento farmacoterapêutico através da Atenção Farmacêutica. O termo Atenção Farmacêutica foi adotado e oficializado no Brasil, a partir de discussões lideradas pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), OMS, Ministério da Saúde (MS), entre outros. Nesse encontro, foi definido o conceito de Atenção Farmacêutica: "um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, va-

lores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde" ³⁷.

O medicamento é importante para a melhora da saúde, porém, sua eficácia irá depender, dentre outros fatores, do seu uso racional onde a orientação é realizada pelo farmacêutico. Esse profissional, por sua vez, terá que realizar atividades relacionadas à promoção da saúde, tendo em vista o bem-estar do paciente. A recente prática profissional da Atenção Farmacêutica é importante na promoção da saúde já que nela, o paciente é o principal beneficiário das acões do farmacêutico³⁸.

Os cuidados farmacêuticos devem ser sempre prestados. Existem métodos clínicos onde coleta-se dados, identifica-se problemas e implanta-se um plano de cuidado que será feito com o paciente e mantem-se um monitoramento documentado através do seguimento farmacoterapêutico. Porém, existe algumas dificuldades que ainda interferem no desenvolvimento eficaz da atenção farmacêutica, como a necessidade de capacitação do farmacêutico e outros profissionais envolvidos, falta de planejamento em doenças crônicas, ausência de uma remuneração por serviços, os processos de saúde ainda demasiadamente atrelado ao profissional médico e a extrema dependência das condições estruturais do SUS³⁹.

Por isso, a atenção farmacêutica deve se adequar às demandas de usuários da farmácia comunitária ou do serviço onde o farmacêutico esteja inserido. Isso pode incluir o atendimento de transtornos menores, problemas dermatológicos e cosméticos, pacientes polimedicados com dificuldades de adesão e pacientes idosos fragilizados ou cônicos que necessitam de cuidado continuo.

4. CONCLUSÃO

O envelhecimento é um processo natural que ocorre ao longo de toda a experiência de vida do ser humano, por meio de escolhas e de circunstâncias. O preconceito contra a velhice e a negação da sociedade quanto a esse fenômeno colaboram para a dificuldade de se pensar políticas específicas para esse grupo. Ainda há os que pensam que se investe na infância e se gasta na velhice. Deve ser um compromisso de todo gestor em saúde compreender que, ainda que os custos de Hospitalizações e cuidados prolongados sejam elevados na parcela idosa, também aí está se investindo na velhice "Quando o envelhecimento é aceito como um êxito, o aproveitamento da competência, experiência e dos recursos humanos dos

grupos mais velhos é assumido com naturalidade, como uma vantagem para o crescimento de sociedades humanas maduras e plenamente integradas"¹¹.

Baseando-se nos problemas em potencial causados pelo uso irracional de medicamentos provocados pela classe idosa da população, pode-se concluir que a prescrição direcionada a estas pessoas pode ter um valor duvidoso e deva ser produzida de forma mais elaborada.

Quanto maior a idade, maiores são as probabilidades do uso de medicamento em maior quantidade e o aumento no uso indiscriminado tem gerado preocupações tanto com os gastos desnecessários como aos possíveis efeitos indesejáveis. Seguindo estes parâmetros existem meios a serem seguidos perante o paciente idoso, como o estimulo a tratamentos não-farmacológicos e suspensão do uso de alguns medicamentos quando for possível. Desta forma é possível simplificar a rotina do paciente prevendo menores doses diárias e uma possível solução para uma vida mais saudável.

REFERÊNCIAS

- [01] Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região sul do Brasil. Revista Saúde Pública. Porto Alegre – RS. 2005.
- [02] Castellar JI. et al. Estudo da Farmacoterapia Prescrita a Idosos em Instituição Brasileira de Longa Permanencia. Acta Med Port. Brasilia. 2007.
- [03] Paskulin LMG, Vianna LAC. Perfi l sociodemográfico e condições de saúde autorreferidas de idosos de Porto Alegre. Rev Saude Publica. 2007; 41(5):757-68.
- [04] Ruzicka LT. The use of mortaliy and morbidy statistics for national health promotion. London: WHO. 1990.
- [05] Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. Rev Saude Publica. 2009; 43(3):548-54.
- [06] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Rio de Janeiro. 2010
- [07] Teixeira JJV, Lefèvre F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. Rev. Saúde Pública. 2001.
- [08] Berti ARM. A terapêutica na terceira idade e o uso racional de medicamentos. Estud. interdiscip. Envelhec. Porto Alegre. 2008.
- [09] Papaléo NM, Borgonovi N. Biologia e teorias do envelhecimento. In: Papaléo Netto M, organizador. Gerontologia. São Paulo: Atheneu; 1997;44-59.
- [10] Monsegui GBG, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Avalição da qualidade do uso de medicamentos em idosos. Rev Saude Publica. 1999; 33(5):437-44.
- [11] Ministério de Estado da Saúde. Portaria Nº 2.528 de 19 de outubro de 2006; Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 8842, de 04 de janeiro de 1994.
- [13] IBGE 2004. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão.
- [14] IBGE 2010. Censo 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas.
- [15] CFF 2001. Resolução 357/2001 do Conselho Federal de

- Farmácia.
- [16] Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados ao mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. Cad. Saúde Pública [online]. 2003; 19(3).
- [17] Labúne JP 1994. Farmacocinética. Ed. Andrei, São Paulo.
- [18] BJORNSSON TD 1997. Pratical uses of individual pharmacokinetcs parameters in drug development and clinical practice: examples and simulations. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetcs 22(1):1-4.
- [19] Hughes VA, <u>Roubenoff R</u>, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA.. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. Am J Clin Nutr, 2004. 80:475-482.
- [20] Nobrega OT, Karnikowshi M Gomes de Oliveira. A terapia Medicamentosa no idoso: Cuidados na medicação. Ciênc. Saúde Coletiva. Rio de Janeiro. 2005.
- [21] Gorzoni ML, Passarelli MCG. Farmacologia e terapêutica na velhice. In: Freitas EV, Py L, Cançado FAX.; Doll, J.; Gorzoni, M. L. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006; 945 p.
- [22] Bruton L, et al. Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica. 1 ed. Porto Alegre: AMGH. 2010; 1220 p.
- [23] Rang HP, Dale MM, Ritter, JM. Farmacologia. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001; 5:71.
- [24] Beers MH, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch. Intern. Med. 1991; 151:1825-32.
- [25] STUCK A, et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. Arch Intern Med. 1994; 154:2.195-2.
- [26] Willcox SM, Himmelstein DU & Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. JAMA. 1994; 272:292-296.
- [27] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. Archives of Internal Medicine. 1997; 157:153-6.
- [28] Ribeiro AQ, Araújo CMC, Acurcio FA, Magalhães SMS, Chaimowicz F. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. Rev. Ciênc. saúde coletiva. Rio de Janeiro. 2005.
- [29] Helling DK, Lemke JH, Semla TP, Wallace RB, Lipson DP, Cornoni-Huntley J. Medication use characteristics in the elderly: The Iowa 65+ Rural Health Study. J Am Geriatr Soc. 1987; 35(1):4-12.
- [30] Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. Fam Pract. 2007; 24(1):14-9.
- [31] Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. JAMA. 2001; 286(22):2823-9.
- [32] Loyola Filho AI, et al. Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2005; 21(2):545–53.
- [33] Santos M, Almeida A. Polimedicação no idoso. Revista de Enfermagem Referência, Coimbra, Série III. 2010; 2:149–62.

- [34] Coelho Filho, JM., Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. Rev. Saúde Pública. 2004; 38(4).
- [35] Hamrai A, Ribeiro MB, Miguel OF. Correlação entre fratura por queda em idosos e uso prévio de medicamentos. Acta Ortopédica Brasileira. São Paulo. 2007.
- [36] Ceretta CM, Rodrigues RValéria. Automedicação e Farmácia Domiciliar. Unir – Universidade de Rondônia. 2000.
- [37] Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica Proposta. Atenção Farmacêutica no Brasil: "Trilhando Caminhos". Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2002; 24p.
- [38] Araújo ALA, Freitas O. Concepções do profissional farmacêutico sobre a assistência farmacêutica na unidade básica de saúde. 2006; 42(1):137-46.
- [39] Pereira LRL, Freitas O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. Rev Bras Cienc Farm., 2008; 44-4.

PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS: AÇÕES FISIOLÓGICAS NO SISTEMA DIGESTIVO

PROBIOTICS AND PREBIOTICS: PHYSIOLOGICAL ACTIONS IN DIGESTIVE SYSTEM

SUELLEN SILVA CARVALHO LESSA¹, TIELES DELANI^{2*}, ADRIANO ARAUJO FERREIRA²

1. Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Mestre docente do curso de Farmácia da Faculdade Ingá.

Rodovia PR 317, n°6114, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87035-510, prof.tielesdelani@uninga.edu.br

Recebido em 15/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

Com aumento na expectativa de vida da população, associado ao ilimitado crescimento dos custos com a saúde, a sociedade necessita vencer novos desafios, através do desenvolvimento de novos conhecimentos científicos que resultem em modificações importantes no estilo de vida das pessoas. Com isso, têm se buscado alternativas terapêuticas que visam prevenir o surgimento de doenças ou melhorar quadros clínicos já existentes. Nos últimos anos, a atenção tem se voltado aos alimentos funcionais probióticos e prebióticos que atuam no balanço da flora intestinal. Sabe-se que a microflora desempenha uma intensa atividade metabólica que permite manter uma relação de simbiose ou comensalismo que é extremamente benéfica para o hospedeiro.

PALAVRAS-CHAVE: Probiótico, prebiótico, simbióticos, intestino, flora intestinal.

ABSTRACT

With increase in population life expectancy, combined with the unlimited growth of health costs, the company needs to address new challenges through the development of new scientific knowledge leading to major changes in the lifestyle of people. With this, they have sought alternative therapies aimed at preventing the onset of diseases or improve existing medical conditions. In recent years, attention has turned to functional probiotics and prebiotics foods that act on the balance of intestinal flora. It is known that the microflora plays an intense metabolic activity that allows you to maintain a symbiotic relationship or commensalism that is extremely beneficial to the

KEYWORDS: Probiotics, prebiotics, symbiotics, intestine, intestinal flora.

1. INTRODUÇÃO

Os probióticos são alimentos com microrganismos vivos, que quando consumidos regularmente em quantidades suficientes, produzem efeitos benéficos à saúde e trazem bem-estar¹. Já os prebióticos, são componentes alimentares não digeríveis que afetam beneficamente o

hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou a atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon inibindo consequentemente o crescimento de patógenos garantindo efeitos adicionais para a saúde do hospedeiro. E por fim, simbióticos é a junção dos prebióticos e probióticos no mesmo alimento; isto garante que o probiótico alcance o intestino adaptado ao substrato (prebiótico), proporcionando maior vantagem competitiva com os outros microrganismos².

Os probióticos tem influência benéfica sobre a microbiota intestinal humana. Isso se deve ao aumento da resistência contra patógenos, estimulando a multiplicação de bactérias benéficas ao hospedeiro, reforçando os mecanismos naturais de defesa. Entretanto, os efeitos prebióticos estudados relacionam-se to-oligossacarídeos (FOS) e à inulina, e diversos produtos comerciais estão disponíveis no mercado³. Os probióticos também podem ser indicados no tratamento da diarreia durante a antibioticoterapia, uma vez que, os antibióticos agem na flora intestinal eliminando seletivamente as bactérias, favorecendo o crescimento de fungos, produzindo toxinas que irritam diretamente a barreira intestinal, aumentando a permeabilidade e absorvendo as toxinas pela corrente sanguínea⁴.

Os probióticos mais utilizados são cepas de bactérias produtoras de ácido láctico como Lactobacillus e Bifidobacterium fazendo parte dos chamados Alimentos Funcional em leites fermentados e em alguns iogurtes. Elas aumentam de maneira significativa o valor nutritivo e terapêutico dos alimentos, pelo aumento dos níveis de vitaminas do complexo B e aminoácidos, absorção de cálcio, ferro e magnésio^{5,6}.

Atualmente os estudos em ênfase é para a regulação e modulação da microflora intestinal através do uso de alimento funcional, pois a incidência das doenças intestinais, principalmente na população idosa, tem aumentando significativamente o que justifica o uso desses alimentos. A relação existente entre a flora intestinal, a dieta e a saúde humana tem sido amplamente estudada nos últimos anos, sendo proposta uma série de interações

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

complexas importantes para o estabelecimento da saúde geral do indivíduo⁷. Doenças do coração, câncer, estresse, colesterol alto, controle de peso, osteoporose e diabetes são, atualmente, as maiores preocupações de saúde. Sendo assim, o foco na prevenção de doenças por meio dos alimentos está muito forte. Desta forma, o objetivo deste trabalho é fazer uma breve revisão literária sobre os probióticos e prebióticos e sua influência sobre a microbiota intestinal humana e na saúde do homem.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O levantamento dos dados foi realizado por meio da pesquisa bibliográfica nos meses compreendidos de fevereiro de 2015 a agosto de 2015. Foram utilizados livros e artigos científicos disponíveis em banco de dados como Scielo, Literatura Latino-Americana em Ciência da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Onlaine (MEDLINE), Revistas eletrônicas de universidades conceituadas, dissertações de mestrado e teses de doutorado, empregando-se o seguinte conjunto de palavras chaves: probióticos, prebióticos, simbióticos, flora intestinal. Na busca do material foram levados em consideração os artigos que continham uma abordagem ampla sobre o uso de probióticos e prebióticos e suas ação fisiológicas no sistema digestivo.

3. DESENVOLVIMENTO

Microbiota normal

A microflora gastrintestinal é um complexo ecossistema de 300-500 espécies bacterianas distribuídas quantitativamente de forma diferente na extensão do trato gastrointestinal (TGI). Ao nascer, o TGI do bebê é isento de microrganismos, posteriormente este é imediatamente colonizado por inúmeras bactérias que se mantêm relativamente constantes ao longo de sua vida. Por causa do peristaltismo e do efeito antimicrobiano do ácido gástrico, em indivíduos adultos saudáveis, o estômago e o intestino delgado contêm relativamente um número menor de bactérias em relação ao intestino grosso⁸.

No intestino delgado a região do duodeno possui uma pequena flora intestinal devido à influência combinada de um ambiente fortemente ácido no estômago e a ação inibitória da bile da vesícula biliar, sendo ainda esta região influenciada pela secreção pancreática e pelo peristaltismo do intestino⁹. Na segunda parte do intestino delgado o jejuno, ocasionalmente são encontradas espécies de enterococos, lactobacilos e corinebactérias, e também *Candida albicans*. O íleo é um sítio de transição bacteriológica, entre a escassa população bacteriana do jejuno e a densa flora do cólon¹⁰, neste local, as bactérias anaeróbias, como as espécies de *Bacterióides*, e as anaeróbias facultativas, como a *Escherichia coli*, crescem em

grande quantidade9.

No intestino grosso ou cólon, as bactérias encontram condições favoráveis para sua proliferação devido à ausência de secreções intestinais, peristaltismo lento e abundante suprimento nutricional ¹⁰. Existem cerca de 300 vezes mais bactérias anaeróbias que bactérias anaeróbias facultativas (as últimas incluem a *Escherichia coli*) no intestino grosso ^{8,9}. Dentre os bacilos gram-negativos anaeróbios incluem-se, principalmente, espécies de *Bacterióides* (*B. fragiles, B. melaninogenicus, B. oralis*) e *Fusobacterium*. O bacilos gram-positivos são principalmente de *Bifidobacterium, Eubacterium e Lactobacillus; Clostridium perfringens* ^{9,8}. Estima-se a existência de cerca de 300 a 500 diferentes espécies de bactérias, com composição variada segundo o indivíduo ¹⁰.

Probióticos

O termo probiótico é uma palavra de origem grega que significa "pró-vida", sendo o antônimo de antibiótico que significa "contra a vida". Este termo foi utilizado pela primeira vez por Lilly e Stillwell para descrever substâncias produzidas por microrganismos que estimulavam o crescimento de outros. Já Parker, os definiu como microrganismos e substâncias que contribuem para o balanço intestinal. Fuller posteriormente definiu os probióticos como suplementos alimentícios vivos que afetam beneficamente quem os consome melhorando o equilíbrio da flora intestinal 11,12.

Os probióticos, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem um efeito benéfico sobre a saúde do hospedeiro. Recentemente se tem demonstrado através da engenharia genética que é possível aumentar não somente o efeito das cepas probióticas existentes, mas também criar novos microrganismos probióticos¹³.

A ingestão dos probióticos está associada a uma ampla classe de benefícios para a saúde do consumidor. Um dos mecanismos que explica esses benefícios é a regulação do equilíbrio existente entre bactérias benéficas da microflora intestinal e aquelas potencialmente patogênicas. Tais alterações da microbiota têm sido descritas em indivíduos tratados com fármacos como antibióticos ou antiinflamatórios, e também em pacientes com doenças inflamatórias crônica do TGI, alergias e patologias auto-imunes e câncer coloretal¹⁴.

Vários microrganismos são usados como probióticos, entre eles bactérias ácido láticas, bactérias não ácido láticas e leveduras. Além dos efeitos benéficos sobre o equilíbrio da microflora os probióticos devem ser inócuos, se manter viáveis por longo tempo durante sua estocagem e transporte, tolerar o baixo pH do suco gástrico e resistir à ação da bile e das secreções pancreática e intestinal, não transportar genes transmissores de resistência a antibióticos e possuir propriedades anti-mutagênicas e anticarcinogênicas, assim como resistir a fagos e ao oxigênio 15,11.

Entretanto, as bactérias pertencentes ao gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos, devendo ainda ser salientado que o efeito de uma bactéria é especifico para cada cepa, não podendo ser extrapolado nem mesmo para outras cepas da mesma espécie. Hoje os probióticos representam um dos grupos alimentícios com maior destaque entre os alimentos funcionais, além do mais a sua fama se deve muito aos seus efeitos em relação à saúde do hospedeiro, embora os mecanismos pelos quais estes microrganismos ajam, ainda precisam ser mais bem investigados².

Os probióticos exercem sua ação mediante distintos mecanismos, atuam acidificando o lúmen intestinal, secretando substâncias que inibem o crescimento de microrganismos patógenos, consumindo nutrientes específicos ou unindo-se competitivamente a receptores intestinais de forma a manter a flora intestinal estável e evitando a ação das bactérias patógenas. Possuem propriedades imunomoduladoras como modificação da resposta a antígenos, aumentam a secreção de IgA específica frente a rotavírus, facilitam a captação de antígenos pela placa de Peyer, produzem enzimas hidrolíticas e diminuem a inflamação intestinal. Diminuem o desenvolvimento de determinados tumores mediante a supressão do crescimento de bactérias que convertem substâncias pró-carcinógenas em carcinógenos, por inibição das enzimas pró-carcinogênicas ou através da produção de compostos inibidores destas enzimas. Aumentam a hidrólise de sais biliares que se unem ao colesterol, ajudando na sua eliminação, tendo um efeito hipocolesterolêmico, além de produzir os ácidos graxos de cadeia curta os quais inibem a síntese de colesterol plasmático, e combinados aos prebióticos exercem vários outros efeitos sobre o TGI^{12,16.} Estudos mostraram que bactérias do gênero Bifidobacterium podem produzir especialmente as vitaminas B6, B12, e ácido fólico; podem aumentar a excreção de compostos derivados do nitrogênio e também aumentar a biodisponibilidade do cálcio e outros minerais. Melhoram também os sintomas relacionados à intolerância à lactose devido à produção de enzimas bacterianas que degradam a lactose¹⁷.

Enfim resumidamente, três mecanismos gerais são atribuídos à ação dos probióticos, sendo o primeiro deles supressão do número de células viáveis através da produção de compostos com atividade microbiana, da competição por nutrientes e da competição por sítios de adesão. O segundo seria a alteração do metabolismo diminuindo ou aumentando a atividade enzimática. O terceiro seria o estímulo da imunidade do hospedeiro, através do aumento dos níveis de anticorpos e o aumento da atividade de macrófagos².

Entretanto, os efeitos dos probióticos não podem ser considerados isoladamente, uma vez que a associação dos microrganismos com os substratos prebióticos oferece uma maior chance para que as culturas probióticas se desenvolvam no TGI. Além do que, os efeitos sobre o organismo humano podem também ser potencializados quando as cepas probióticas são utilizadas concomitantemente com prebióticos, fornecendo alimentos conhecidos como simbióticos, portanto abrangendo um maior número de benefícios sobre a saúde¹⁷.

Prebióticos

O conceito prebiótico foi introduzido em 1995, por Gibson⁴, que os definiu como componentes alimentares não digeríveis, que afetam de maneira benéfica o ser humano, por estimularem a microflora colônica¹⁸. Esses componentes não digeríveis estão incluídos na categoria de fibra alimentar que é um termo geralmente empregado para designar polissacarídeos resistentes à digestão pelas enzimas do TGI humano. Conseqüentemente, os componentes da fibra alimentar não são absorvidos e alguns, quando chegam ao intestino grosso (cólon), podem ser prontamente fermentados e/ou degradados por certas espécies de bactérias da microflora colônica, como bifidobactéria e lactobacilos¹⁹.

Esses substratos quando utilizados pelas bactérias estimulam o desenvolvimento e a atividade metabólica das mesmas, que por sua vez liberam substâncias fisiologicamente ativas que exercem efeitos importantes no intestino do hospedeiro; esse efeito é conhecido como prebiótico. São conhecidos como fibra dietética (FD) ou fibra alimentar a celulose, lignina, hemicelulose, pectina, gomas e outros polissacarídeos e oligossacarídeos; e estas podem ser divididas em duas categorias, fibra dietética insolúvel (FDI) grupo no qual se encontram a celulose, lignina e parte da hemicelulose e, a fibra dietética solúvel (FDS) coma as pentosanas, pectinas, gomas e mucilagens²⁰.

Quimicamente as fibras, de forma geral, são polissacarídeos vegetais divididos em homogêneos (homoglicanos), quando resultantes de um grande número de moléculas do mesmo açúcar (amido, celulose) ou heterogêneos (heteroglicanos), formados pela condensação de diferentes tipos de açúcares (gomas, mucilagens e pectinas). A FD é um constituinte presente comumente na alimentação dos seres humanos, mas para que esta exerça algum efeito benéfico na saúde do indivíduo é recomendado um consumo diário de aproximadamente $30g^{21}$. Estudos recentes têm demonstrado que os efeitos positivos sobre a microflora colônica se devem principalmente à FDS, pois estas são fermentadas rapidamente enquanto as FDI são lentamente ou parcialmente fermentadas ficando seus efeitos mais restritos à flora bacteriana².

As FDS estimulam de maneira significativa os lactobacilos e bifidobactérias, acarretando numa série de benefícios para o hospedeiro como imunoestimulação, melhora da digestão e absorção dos nutrientes, síntese de vitaminas, inibição do crescimento potencial de patógenos (exercendo efeito protetor contra as doenças intestinais agudas e crônicas), redução do colesterol e do desconforto causados pelos gases²².

As FDI melhoram o peristaltismo do intestino por aumentarem o volume das fezes e com isso restabelecem o funcionamento do mesmo²¹. Os mecanismos de ação das FDS estão sendo gradualmente elucidados, mas a comunidade científica e os órgãos alimentares reconhecem a relação benéfica entre o consumo de fibras solúveis e a diminuição do risco de doenças do TGI²⁰. A diferença entra a FDS e FDI é que a primeira não aumenta a viscosidade da solução, não altera a mistura dos componentes alimentares no intestino e seu principal papel é estimular o crescimento de microrganismo probióticos no intestino grosso, suprimindo a atividade putrefativa de outras bactérias como Escherichia coli, Streptococcus fecalis, Proteus e outras, atuando também no aumento do bolo fecal, por aumentarem a quantidade de microrganismo e resíduos no mesmo²³.

Para Gibson (2004) três características são imprescindíveis para um substrato dietético ser considerado prebiótico:

- ♦ Não ser hidrolisado ou absorvido no estômago ou intestino delgado;
- ◆ Deve estimular beneficamente o crescimento de bactérias comensais no cólon (as potencialmente probióticas);
- ◆ Sua fermentação deve trazer efeitos saudáveis para o hospedeiro, tanto a nível sistêmico quanto a nível luminal (mucosa do intestino grosso).

A flora microbiana colônica consegue utilizar uma variedade de substratos originários da dieta, bem como produtos sintetizados pelo próprio hospedeiro (substratos endógenos) para se desenvolver e sobreviver no cólon. Através da dieta temos o amido resistente (AR) que é quantitativamente importante, polissacarídeos não amiláceos (PNA) como pectina, celulose, hemicelulose, gomas e xilanas. Açúcares e oligossacarídeos como a lactose, lactulose, rafinose, estaquiose e frutooligossacarídeos (FOS) também escapam intactos da absorção e são metabolizados por espécies de bactérias da flora intestinal. Proteínas e peptídeos originários da dieta também estão disponíveis embora em menor quantidade que os carboidratos²².

Além de prebióticos provenientes dos alimentos, a microflora aproveita produtos produzidos pelo próprio corpo como a mucina; ela é uma glicoproteína que faz parte da composição do muco secretado na mucosa, produzido pelas células de Gloubet (caliciformes) no epitélio colônico. Esta substância endógena é conhecida também como "prebiótico endógeno". Outras substâncias produzidas pelo nosso organismo como secreções pancreáticas, sulfato de condroitina, heparina, são utilizadas embora em menor grau pela fora intestinal colônica. Além do mais, as próprias secreções bacterianas po-

dem servir de substratos para seu desenvolvimento Enfim, qualquer componente dietético ou não, que chegue intacto ao cólon, possui potencial prebiótico, mas os de maior interesse são os oligossacarídeos resistentes à digestão²².

Os oligossacarídeos são encontrados naturalmente em vários alimentos. Tem-se como exemplo alho, cebola, chicória, banana, alho poró, alcachofra de Jerusalém, aspargos, porém sua concentração nos alimentos é muito pequena para exercer algum efeito significativo¹⁸. Gibson e Manning (2004) indicam em seu trabalho, que o consumo diário seja no mínimo de 4g, ou preferivelmente 8g/dia para que se eleve significativamente o número de bifidobactérias no intestino grosso, entretanto não existe ainda uma dose determinada⁴.

De todos prebióticos disponíveis os únicos que possuem comprovadamente estudos para serem classificados como AF são os frutanos, como a inulina, e os fruto-oligossacarídeos, mas as pesquisas indicam a existência de um grande arsenal de substâncias prebióticas¹³.

Os substratos prebióticos não são digeridos pelas enzimas do TGI por apresentarem, em sua grande maioria, ligações químicas glicosídicas do tipo (2 1), o que dificulta a ação enzimática. Por isso, são capazes de se difundir intactos pelo TGI chegando ao cólon onde são fermentados pelos microrganismos probióticos (principalmente lactobacilos e bifidobactérias), disponibilizando energia para seu crescimento e atividades, porém não promovem o desenvolvimento de bactérias potencialmente patogênicas tais como clostrídios e coliformes entre outros¹².

Metabolismo colônico de oligossacarídeos e outras substâncias

Os componentes da dieta que não são digeridos no TGI superior e os componentes endógenos como a mucina constituem a principal fonte de nutrientes para flora residente da parte distal do intestino delgado e do cólon. Graças ao processo de fermentação há o desenvolvimento e manutenção da flora bacteriana, assim como o das células epiteliais do intestino²⁴.

Primeiramente, acreditava-se que os prebióticos possuíam apenas um efeito local contribuindo para desenvolvimento da flora, estabelecendo um equilíbrio harmônico entre microrganismo e hospedeiro. Atualmente já se sabe que os prebióticos possuem além da ação local efeitos sistêmicos, com produção de biomarcadores que regulam, de certa forma, o metabolismo de lipídios e minerais, o sistema imune e as doenças relacionadas com o cólon²⁵.

Os prebióticos quando chegam ao cólon podem ser degradados por enzimas sacarolíticas ou proteolíticas. A atividade sacarolítica (aminolítica) é mais favorável ao hospedeiro do que a fermentação proteolítica, devido aos tipos de metabólicos gerados. Os principais produtos formados na fermentação sacarolítica são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), acetato, propionato e butirato (proporção molar 60:25:20 respectivamente), além de dióxido de carbono e gás metano. Os AGCC são gerados a partir do metabolismo do ácido pirúvico produzidos pela oxidação da glicose na via glicolítica, contribuindo diariamente para o aporte energético do hospedeiro²⁴.

O acetato pode passar para a circulação periférica chegando ao músculo esquelético e cardíaco, o propionato quando transportado para o fígado é utilizado para geração de ATP, já o butirato é uma fonte importante de energia para os colonócitos. Os produtos provenientes da fermentação proteolítica incluem os metabólitos nitrogenados (tais como compostos fenólicos, aminas e amônia) sendo que alguns são carcinogênicos. Estes dois tipos de fermentação fazem da região do cólon um dos órgãos mais metabolicamente ativo do corpo humano²². Acredita-se que a fermentação de carboidratos ocorra principalmente no cólon proximal e que, conforme os produtos da dieta vão se distanciando para o cólon distal, há um aumento do metabolismo de proteínas e uma depleção de carboidratos disponíveis favorecendo a formação de produtos nitrogenados⁴.

Os AGCC contribuem com 80% do aporte energético do colonócito e 5 -10% do aporte do hospedeiro e, uma vez absorvidos, são metabolizados pelo epitélio colônico. Diversos estudos têm demonstrado que a ordem de utilização dos AGCC é butirato> acetato> propionato²⁴.

O resultado da fermentação bacteriana é, portanto, principalmente a produção de AGCC e de ácido lático que reduzem o pH do intestino grosso, consequentemente, isto gera um ambiente que impede o crescimento de determinadas espécies bacterianas potencialmente patogênicas e estimula o crescimento de mais bifidobactérias e lactobacilos. Com o pH do meio ácido, também há um aumento da excreção de compostos carcinogênicos minimizando os efeitos destes sobre a mucosa intestinal²².

A maior parte do conhecimento existente sobre o mecanismo de ação e do efeito dos derivados polissacarídicos foram obtidos com um dos principais anaeróbios intestinais: *Bacteriodes thetaiotaomicron*¹⁷.

Foi realizada análise do genoma do *Bifidobacterium longum* e verificou-se que ele possui uma elevada quantidade de genes para a síntese de enzimas sacarolíticas envolvidas na fermentação dos oligossacarídeos e polissacarídeos provenientes da dieta. Isto sugere que o gênero *Bifidobacterium* pode contribuir de maneira significativa para a síntese de metabólitos fisiologicamente ativos em nível intestinal e sistêmico¹⁷.

Em seu trabalho de revisão Gibson (2005) citou também a importância do gênero Lactobacillus na utilização dos substratos prebióticos (oligossacarídeos), devido à descoberta da seqüência do DNA destas bactérias,

as quais apresentavam genes importantes para a degradação dos oligossacarídeos. Entretanto nem todas as fibras produzem a mesma quantidade de AGCC, trabalhos clássicos *in vitro* demonstraram que essa quantidade pode variar bastante dependendo do substrato prebiótico²⁴.

Os efeitos atribuídos ao sinergismo entre os probióticos e prebióticos, vão além da estimulação e modulação da microflora colônica, e são, possivelmente, a modulação do metabolismo do lipídico, do metabolismo cálcio e do metabolismo do nitrogênio, a estimulação do sistema imune, a produção de vitaminas e a redução do risco de doenças intestinais, incluindo o câncer de intestino grosso ¹⁷.

Perspectivas para alimentos funcionais, probióticos e prebióticos

No Reino Unido estima-se que mais de um milhão de pessoas consumam regularmente (consumo diário) alimentos funcionais como os probióticos. O valor no mercado europeu já atinge cerca de um bilhão de euros por ano. Em relação ao mercado mundial não há um valor calculado, mas observa-se que é um mercado em expansão. Continuamente são lançados novos produtos prebióticos e probióticos no mercado, além dos muitos já existentes²².

Atualmente o mercado tem-se voltado para o uso de alimentos simbióticos. Está interação garante que o probiótico alcance o intestino adaptado ao substrato (prebiótico), o que favorece maior vantagem competitiva com os outros microrganismos².

Entretanto o futuro do desenvolvimento de métodos para a manipulação da microflora intestinal depende da aquisição de maior quantidade de informações básicas a respeito dos mecanismos de ação dos probióticos e prebióticos ¹².

Uma das maiores barreiras para uma maior aceitação dos simbióticos entre a comunidade científica e médica é a falta de informações que corroboram a importância benéfica da microflora comensal sobre o organismo humano. São necessárias melhores técnicas de isolamento e cultivo que permitam um melhor entendimento das propriedades funcionais. A compreensão dos mecanismos é de suma importância para que se tenha uma intervenção médica racional da microflora com efeitos benéficos sobre a saúde do hospedeiro, podendo-se ter programas para a modulação da microflora desde o nascimento para se adquirir uma vida mais saudável²².

Em relação à viabilidade das cepas probióticas (lactobacilos e bifidobactérias), estas não são tão fáceis de crescerem e de se manterem altamente viáveis, sendo necessário um alto controle de qualidade para garantir que as bactérias probióticas cheguem vivas nos locais alvos do TGI².

Alguns produtos não levam isto claramente em conta,

o que explica a existência de produtos no mercado que contêm organismos mortos ou contaminantes. Precisa se ter um equilíbrio entre as tecnologias industriais que devem estar economicamente ao alcance de grande parte da população, mas que, ao mesmo tempo, sejam produtos de qualidade com microrganismos estáveis e capazes de alcançar locais específicos do TGI²².

Portanto, para a utilização de culturas probióticas na tecnologia de fabricação de produtos alimentícios, além da seleção de cepas probióticas para uso no ser humano, as culturas devem ser empregadas com base no seu desempenho tecnológico. As cepas selecionadas para uso em seres humanos devem resultar em efeitos benéficos mensuráveis à saúde humana, substanciados por estudos clínicos conduzidos no hospedeiro. Um critério definitivo para a seleção de cepas probióticas irá depender da indicação clínica, além de considerações de segurança ou biológicos, como capacidade de sobreviver ao transito intestinal e aos processos de digestão como o ácido gástrico e a bile 17.2.

Em relação às propriedades tecnológicas as cepas probióticas devem apresentar boa multiplicidade no leite, promover propriedades sensoriais adequadas e ser estáveis e viáveis durante o armazenamento do produto, a-lém disso, devem ser apropriadas para a produção em larga escala, resistindo a condições de processamento como a liofilização ou secagem por "spray drying"².

Atualmente pesquisas têm demonstrado que o uso de formulação contendo prebióticos e probióticos em produtos infantis melhoram a resistência das crianças às infecções. Em idosos os estudos apontam que aproximadamente aos 55-60 anos, as contagens de bifidobactérias fecais caem comparadas às outras idades inferiores. Com isto os idosos podem estar com sua defesa comprometida em relação à colonização de patógenos. Os prebióticos podem ser utilizados como intervenção dietética na tentativa de equilibrar a microflora (isto é, bifidobactéria) do intestino nessa população e, simultaneamente, fornecer a proteção anti-patogênica²².

Devido à atividade dos prebióticos em estimular o crescimento e a atividade da microflora, a quantidade de alimentos aos quais estes podem ser adicionados é muito mais ampla do que aquela para o probióticos, nos quais a viabilidade da cultura necessita ser mantida. As aplicações potenciais para os prebióticos como ingredientes do alimento para melhorar a saúde gastrintestinal do consumidor são: bebidas e leites fermentados e produtos lácteos (como queijos, requeijões, etc); outras bebidas saudáveis como sucos, shakes; produtos de panificação; coberturas; molhos; formulações infantis; cereais; biscoitos; bolos e sobremesas; barras de cereais; sopas; saladas²².

Os nutricionistas e profissionais de saúde estão continuadamente descobrindo e demonstrando o papel benéfico da dieta e nutrição, dos nutracêuticos e alimentos

funcionais na prevenção de doenças e promoção da saúde, levando a um aumento no consumo destes alimentos mundialmente. Na última década, os consumidores fizeram crescente referência para "nutracêuticos" e "alimentos funcionais", reconhecendo a relação entre nutrição e saúde. Os dados indicam que mais de 158 milhões de americanos consomem regularmente estes alimentos para manter e/ou melhor sua saúde. As vendas com suplementos dietéticos abrangeram mais de 20,5 bilhões de dólares em 2004, mais que o dobro da quantia gastada em 1994. Por outro lado, somente o mercado de alimentos funcionais alcançou mais de 24,5 bilhões em 2004 nos Estados Unidos. Sendo que no mundo ficou entre 63,3 bilhões a 71,9 bilhões de dólares em vendas em 2004²⁶.

A promessa e a oferta potencial de alimentos funcionais são muito excitantes. Porém, deve-se ter cautela na hora do consumo, pois nem sempre o que é consumido em excesso pode fazer bem ao organismo. Os alimentos funcionais devem ser mais bem esclarecidos para a população, a fim de evitar a geração de conflitos na hora do consumo de determinados alimentos. Deve ser enfatizando ainda que, embora todos os alimentos possam ser consumidos, alguns devem ser ingeridos com maior cautela pela população²⁶.

4. CONCLUSÃO

O conceito de alimentos funcionais emerge como um dos primeiros passos para o caminho de uma nutrição ótima e personalizada, enfocada na promoção integral de saúde do ser humano e na redução do risco de certas doenças. Nos últimos anos estudos têm focalizado os possíveis benefícios de fornecer bactérias comensais probióticas para beneficiar o equilíbrio microbiano intestinal, bem como estimular a microflora benéfica já existente com o uso de prebióticos. Entretanto é reconhecido que a maioria das doenças intestinais decorre do desequilíbrio da flora bacteriana, sendo que, o uso de alimentos funcionais que promovem a modulação da microflora colônica é de suma importância para a prevenção e manutenção do tratamento de vários estados patológicos em nível intestinal. Embora os efeitos dos prebióticos e probióticos sejam ainda, de certa forma especulativos e o conhecimento sobre seus mecanismos de ação seja um pouco limitado, avanços neste sentido possibilitarão o desenvolvimento futuro de produtos cada vez mais bem definidos, e dirigidos a cobrir de forma seletiva, as necessidades específicas de determinados grupos populacionais.

REFERÊNCIAS

[1] Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J. The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in in-

- fants and toddlers. European Journal of Pediatrics, Berlin. 166(4):311–8.
- [2] Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Revista brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2006; 42(1)
- [3] Puupponen-Pimiä R, Aura AM, Oksman-Caldentey KM, Myllärinen P, Saarela M, Mattila-Sanholm T, Poutanen K. Development of functional ingredients for gut health. Trends Food Sci. Technol., Amsterdam. 2002; 13:3-11.
- [4] Gibson GR, Gill HS, Guarner F, Klaenhammer TR, Pot B, Rastall RA, Reid G, Sander ME. modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. FEMS microbiology Ecology. 2005; 52:145-52.
- [5] Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. Journal of Nutrition, Bethesda. 2000; 130(2):396-402.
- [6] Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudra C, Tressol JC, Demigne C, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: a stable isotope approach. Nutrition Journal, London. 2005; 4(29):117-22.
- [7] Wade PR. Aging and Neural control of the GI tract: I. Age-related changes in the enteric nervous system. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002; 288:G489-G495.
- [8] Quera R, Quigley EMM. Small Instestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probitics. Gastroenterology. 2006; 130:S78-S90.
- [9] Pelczar MJR. Flora Normal Do Corpo Humano. In: Pelczar, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. Microbiologia Conceitos e Aplicações, 2° Edição, v.2, São Paulo: Pearson Education do Brasil. 2005; 17:21-40.
- [10]Brandt KG, Miuki CJ, Sampaio MMSC. Importância da microflora intestinal. Revisões e Ensaios Pediatria. 2006; 28(2):117-27.
- [11]Padilha PC, Pinheiro RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia. 2004; 50(03):251-60.
- [12]Lozada AE. El potencial de la manipulación de la flora intestinal por medios dietéticos sobre la salud humana. Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2001; 21(3): 106-114.
- [13]Quera RP, Quigley E, Madrid AM. El rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en gastroenterología. Gastr. Latinoam. 2005; 16(3):218.
- [14]Cruchet SM, Garrido DC, Gotteland MR. Regulación de la microbiota intestinal en voluntarios sanos mediante el consumo de un producto con el Lactobacillus johnsonii La1. Rev. Chil. Nutr. 2006; 33(2):198-203.
- [15]Coppola MM, Turnes CG. Probióticos e resposta imune. Ciência Rural. 2004; 34(4):1297-1303.
- [16]Crittenden R, Fondén R, Mattila-Sandholm T, Mogensen G; Myllärinen P. Technological challenges for future probiotic foods. International Dairy Journal. 2002; 12:173-82.
- [17]Collado MC, Dalmau J, Haros M, Sanz Y. Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. Acta Pediatrica Española. 2004; 62:520-6.

- [18]Hernández AM, Moral AM, Moreno-Aliaga MJ. Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico. Nutrición Hospitalaria. 2003; 18:181-8.
- [19]Charalampopoulos D, Wang R, Pandiella SS, Webb C. Application of cereals and cereal components in functional foods: a review. International Journal of Food Microbiology. 2002; 79:131-41.
- [20]Esposito F, Arlotti G, Bonifati AM, Napolitano A, Vitale D, Flogiano V. Antioxidant activity and dietary fibre durum wheat bran by-products. Food Research International. 2005; 38:1167-73.
- [21]Gostner A, Kudlich T, Luehrs H, Melcher R, Menzel T, Schauber J, Scheppach W, Weiler F. Antiinflammatory and anticarcinogenic effects of dietary fibre. Clinical Nutrition Supplements. 2004; 1:51-8.
- [22] Gibson GR, Manning TS. Prebiotics. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2004; 18(2):287-98.
- [23]Anjo DFC. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. Jornal Vascular Brasileiro. 2004; 3(2):145-54.
- [24]Álvarez MC, Compes CC, Lesmes B, Peris PG Metabolismo colónico de la fibra. Nutrición Hospitalaria. 2002; 17:11-16.
- [25]Derrien M, Ouwehand AC, Rautonen N, Tiihonen K, Vos W. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. Current Opinion in Biotechnology. 2005; 16:212-17.
- [26]Nutraceuticals and functional foods regulation in the United States and around the world. Toxicology. 2006; 221:1-3.

ANEMIA FALCIFORME: UMA VISÃO GERAL

SICKLE CELL ANEMIA: A GENERAL VIEW

ARILTON JANUÁRIO **BACELAR JÚNIOR**^{1*}, DANIELA DIANA **OLIVEIRA**², EMANUELLE ZINGLER DE **OLIVEIRA**², MIKAELE FARIA **RAMOS**²

1. Professor do Curso de Biomedicina 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G; 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G; 2. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G;

* Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

A Anemia Falciforme é uma doença genética na qual ocorre uma mutação pontual no gene Beta () das globinas devido a troca de dois aminoácidos (ácido glutâmico pela valina). A doença apresenta-se clinicamente em homozigotos para o gene da hemoglobina S, apresentando-se atualmente como uma importante doença no que se refere a anomalias genéticas. Devido a sua grande incidência no Brasil, o país adotou medidas na triagem neonatal através do teste do pezinho, através do qual é diagnosticada a Anemia Falciforme dentre outras doenças. Atualmente existe um crescente número de indivíduos heterozigotos para a referida doença (Traço falciforme), sendo assim, é de suma importância a realização do aconselhamento genético, tendo como objetivo propiciar aos indivíduos heterozigotos para a doença, informações sobre o risco presente para a sua prole. Este trabalho é uma revisão de caráter bibliográfico com o objetivo de realizar um explanado geral sobre a atual realidade da doença falciforme, perante o cenário de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Falciforme, Diagnóstico, Tratamento, Anomalias Genéticas.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic disease in which there is a point mutation in the beta gene () globin due to the exchange of two amino acids (glutamic acid to valine). The disease presents clinically homozygous for hemoglobin S gene, presenting today as an important disease in terms of genetic anomalies. Because of its prevalence in Brazil, the country has taken steps in newborn screening through newborn screening, through which it is diagnosed sickle cell disease among other ailments. Currently there is a growing number of individuals heterozygous for the said disease (sickle cell trait), so it is very important the realization of genetic counseling, aiming to provide to individuals heterozygous for the disease, information about this risk to their offspring. This work deals with is a bibliographical review in order to carry out a general explained about the current reality of sickle cell disease before the public health setting.

KEYWORDS: Sickle Cell Disease, Diagnosis, Treatment, Genetic anomalies.

1. INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme é uma doença genética causada por uma mutação pontual no gene Beta () das globinas que levam a produção de hemoglobinas alteradas. Ocasionada por uma simples troca de aminoácidos nas bases do DNA, hoje é considerada uma importante variante clínica no que diz respeito às anomalias genéticas¹.

A causa da alteração hemoglobínica é a substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição seis da cadeia polipeptídica , tendo como consequência uma modificação físico-química na molécula da hemoglobina, produzindoa hemoglobina S. A hemoglobina S (2 S2) é decorrente do processo de polimerização fisiologicamente provocado pela baixa tensão de oxigênio, acidose e desidratação. Alterações conformacionais são observadas nos eritrócitos dos indivíduos portadores da síndrome, os quais passam a apresentar uma forma de foice, o que pode levar a vaso-oclusão e também redução no tempo de vida útil².

Os portadores da síndrome apresentam episódios de crise aguda, com uma variada sintomatologia como acidentes vasculares, priapismo, ulcerações e crises dolorosas afetando a qualidade devida do paciente, sua autoestima, relações sociais e psíquicas. Na maioria das vezes o tratamento é paliativo e específico, de acordo com a crise sofrida. O aumento no número de casos dessa síndrome e sua dimensão levaram a inclusão da Anemia Falciforme na pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio da Portaria Nº 822/01³.

Devido a importância da Anemia Falciforme para seus portadores e a saúde pública, o objetivo desse estudo foi o de realizar uma revisão bibliográfica de forma consistente e respaldada sobre a Anemia Falciforme destacando seus aspectos gerais como etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este Metodologia é conceituada como descrição do material e dos métodos para o desenvolvimento da pesquisa, assim como, das técnicas e processos utilizados na investigação⁴

A metodologia da pesquisa desenvolvida trata-se de uma revisão de caráter bibliográfico, com o intuito de realizar um apanhadointerdisciplinar analisando os aspectos gerais da anemia falciforme.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados como referenciais teóricos artigos científicos publicados entre os anos de 1990 a 2015 em sites como: Pubmed, Bireme e Scielo que abordem a Anemia Falciforme. Palavras-chave: Anemia Falciforme. Doenças Falciformes. Traço Falciforme.

3. DESENVOLVIMENTO

O primeiro a observar as "células em foice", como pode ser visto na Figura 1, foi James Henrick, médico de Chicago, em 1910, observando o esfregaço de um estudante de medicina negro com a anemia emfase grave.



Figura 1. A direita, hemácia em forma de foice. **Fonte:** Minha Vida (2015)⁶.

Em 1949, Paulling e colaboradores descobriram a utilização da eletroforese no diagnóstico associado à lenta migração da hemoglobina; foi observado também que os pais dos portadores possuíam hemoglobina A e São mesmo tempo. Visto a importância da eletroforese, as hemoglobinas anormais passaram a ser submetidas a esse método. Quanto ao caráter bioquímico, só foi descoberto em 1957 por Ingran, que relatou a substituição do ácido glutâmico pela valina no sexto aminoácido da cadeia de globina Beta. Tal afirmação pode definir que apenas uma substituição de um único aminoácido pode causar alteração no produto gênico de maneira a alterar as funções normais do indivíduo⁵.

Já Emmel, demonstrou que as hemácias se falcilizavam quando o sangue era deixado em temperatura ambiente por vários dias. Porém, só foi reconhecida a queda da tensão do oxigênio por Hahne Gillespie em 1927. Em1923, foi associado ao foiçamento como

caráter genético, como um traço autossômico dominante. Anos depois, Nelle Beer reconheceram a heterozigose como traço falciforme e a homozigoze como indivíduo portador da síndrome⁵.

Epidemiologia

A Anemia Falciforme é uma doença genética hereditária com maior prevalência epidemiológica do Brasil, acometendo 0,1% a 0.3% da população, no traço falciforme a prevalência traz uma variável de 2,7% a 6%. As regiões Sudeste e o Nordeste têm maior prevalência tanto para o portador quanto para o doente⁷. Essa prevalência pode ser vista nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam a triagem neonatal.

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco, Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina	1:65

Fonte: Ministério da Saúde (2012)¹¹.

Tabela 2. Incidência de nascidos vivos diagnosticados com traço falciforme em alguns estados que realizam a triagemneonatal. **Fonte:** Ministério da Saúde (2012)¹¹.

Avalia-se que tenham mais de 2 milhões de portadores da HbS no Brasil, possuindo o número de 8 mil

ESTADOS	INCIDÊNCIA
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Rio Grande do Sul	1:11.000
Santa Catarina e Paraná	1:13.500

afetados na forma homozigótica (HbSS). Nas doenças falciformes estima-se ainda o nascimento de 700 a 1.000 novos casos por ano^{8, 9}

Devido a grande importância para a saúde pública, o Ministério da Saúde aderiu a triagem obrigatória, através do teste do pezinho, no Programa Nacional de Triagem Neonatal, realizando os exames de todos os recém-nascidosbrasileiros¹⁰.

Características da Anemia Falciforme

A Anemia Falciforme é a doença hereditária mais

comum do mundo, apresentando o padrão autossômico recessivo. Estudos demonstram que há uma frequência maior nos indivíduos da raça negra e parda, sendo encontrado também em brancos devido à miscigenação. A doença ocorre devido a uma troca das bases nitrogenadas e consequente alteração na proteína a ser produzida¹².

A substituição da Adenina para uma Timina no códon do cromossomo 11 ocorre na porção seis da cadeia beta da globina. Essa substituição gera um anticódon diferente do esperado. A sequência do códon GAG ésubstituída por um códon GTG, dando origem a um anticódon correspondente ao aminoácido valina. Esse aminoácido modifica a carga da hemoglobina, pois a valina não possui carga, sendo neutra. Já o ácido glutâmico é um aminoácido negativo, interferindo na mobilidade da molécula e na capacidade de se manter na forma bicôncava quando ocorre a liberação do oxigênio 13

Traço Falciforme

O aconselhamento genético é de suma importância para os portadores do traço da Anemia Falciforme, pois orienta o indivíduo para a decisão da reprodução ou não, ajudando-o a entender a doença, osriscos para o feto, o prognóstico e o tratamento¹⁴.

Diagnóstico

Devido a Anemia Falciforme a presentar um elevado índice de morbidade e mortalidade faz-se necessário a realização do diagnóstico nos primeiros dias de vida pela triagem neonatal através da análise do gene Beta e posterior análise clínica. Podendo também ser diagnosticado o traço falcêmico na fase adulta através do diagnóstico laboratorial².

Características clínicas

As manifestações clínicas da anemia falciforme apresentam grande variabilidade, que podem se manifestar de formas diferentes em cada indivíduo. Seu aspecto depende do grau de oxigenação da hemácia e do grau de hemoglobina S³.

Os sinais e sintomas geralmente ocorrem a partir dos seis primeiros meses e se alargam durante toda a vida do indivíduo. O sintoma mais comum são as crises álgicas, resultante da obstrução dos vasos sanguíneos pelas hemácias falcizadas, possuindo tempo de duração

variável, sendo mais comum em crianças apresentando dactilite (inflamação do dedo), e os idosos apresentarem dor no abdômen, costas e extremidades. Outros sintomas que tem importância clínica são: crise aplásica, crise de seqüestro esplênico, úlcera de membros inferiores, síndrome torácica aguda, priapismo, alterações oculares, alterações cardíacas, icterícia, alterações neurológicas, infecções efebre².

A maioria dos pacientes com anemia falciforme possuem estatura alta e fenótipo magro, apresentando membros e dedos longos e delgados. Frequentemente se encontra icterícia na esclera. A análise do fundo do olho pode detectar vasos retinianos tortuosos, fazendo-se necessário uma análise oftalmológica a fim de se diagnosticar a retinopatia proliferativa que diminui decorrente fotocoagulação. O coração sofre um aumento comum ictoimpulsivo e sopros que são frequentemente sistólicos. Ocorre uma hepatomegalia devido a atrofia secundária decorrente de repetidos infartos, o baço não é palpável com exceção da fase infantil. Os tornozelos apresentam úlceras e/ou cicatrizes de úlceras passadas ¹⁵

Diagnóstico Laboratorial

Segundo Nogueira *et al.* (2013)¹⁷, o diagnóstico dessa hemoglobinopatia é dividido em testes de triagem, que são utilizados para fazer um pré-diagnóstico desta patologia, os exames para esses testes são: Hemograma, Teste de Falcização, Teste de Solubilidade, Dosagem de Hemoglobina Fetal e Hemoglobina A2, Focalização Isoelétrica, Imunoensaio e Triagem em Neonatal.

A detecção concreta das variáveis formas da Doença Falciforme exige um diagnóstico preciso, sendo baseado principalmente em técnicas eletroforéticas além do hemograma e dosagem de hemoglobina fetal. Devido ao baixo custo e a rapidez da análise as técnicas eletroforéticas são as mais utilizadas, porém devem ser utilizadas apenas como teste inicial da hemoglobinavariante¹⁵.

Para aidentificação das hemoglobinopatias faz-se necessária a realização de testes seletivos, como a análise da morfologia eritrocitária. Porém, para o diagnóstico diferencial da doença falciforme é indicado realizar as seguintes metodologias:

- Eletroforese alcalina em acetato de celulose;
- Eletroforese ácida em ágar ou agarose;
- Teste de solubilidade;
- Dosagem de hemoglobina fetal e hemoglobina A2;
- Cromatografia líquida de alta resolução;
- Focalização isoelétrica;
- Reação em cadeia polimerase¹⁷.

Além das técnicas supracitadas pode ser realizada a Radiografia dos ossos a fim de identificara presença de hiperplasia eritróide acentuada da medula (causa alargamento dos espaços medulares, estreitamento do córtex, trabéculas mais grosseiras) e necrose isquêmica do osso (produz espessamento do periósteo e áreas irregulares de transparência e esclerose óssea)¹⁵.

De acordo com Zanatta & Manfredini (2009)¹⁸, as metodologias utilizadas na rotina laboratorial para a identificação das hemoglobinopatias nem sempre apresentam a resolução necessária para a perfeita identificação e caracterização de algumas frações de hemoglobinas, que influenciam no diagnóstico incorreto. A autora ainda afirma que dentre as metodologias utilizadas, a que possui maior sensibilidade e especificidade é a focalização isoelétrica, pois identifica pequenas frações de hemoglobinas anormais em pequenas quantidades de sangue.

Tratamento

O tratamento da Anemia Falciforme não é um tratamento que traz cura clínica ao paciente portador. Os medicamentos visam prevenir complicações advindas da maior susceptibilidade à sinfecções, lesões dos órgãos-alvo da doença, diminuição da crise de falcização, possibilitando uma melhor qualidade de vida e expectativa de sobrevivência dos afetados¹⁸

Segundo⁷ o aconselhamento genético é um tratamento importante na medicina alternativa apesar de ser relativamente novo e apresentar resistência tanto por parte dos profissionais, como por aceitação da população, sendo por problemas sociais, religiosos ou culturais, podendo evitar uma futura gestação de uma criança doente.

Os medicamentos que compõem a rotina do tratamento do paciente com Anemia Falciforme são: ácido fólico (de uso contínuo), penicilina oral ou injetável (obrigatoriamente até os 5 anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (nas intercorrências). A hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro, também são fármacos presentes no tratamento da Anemia Falciforme¹⁹

Estudos têm reportado à eficácia da hidroxiureia em pessoas com Doença Falciforme por levar a redução da incidência de episódios vaso-oclusivos e à melhora clínica e hematológica. A concentração da hemoglobina fetal (HbF) apresenta relação indireta com a redução das crises dolorosas, durante o tratamento com hidroxiureia, ela apresenta múltiplos efeitos sobre a linhagem eritrocitária, promovendo elevação no nível de HbF em 60% das pessoas tratadas, eleva a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio (VCM), bem como reduz o número de reticulócitos¹⁹

Outro fator favorável do fármaco tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão, e a diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais. Diminui a adesão vascular o que contribui, para a redução das crises vaso-oclusivas. A administração de hidroxiureia em crianças tem reduzido em 80% a frequência de transfusão na população infantil, além disso, prevenido a lesão de órgãos¹⁹

A transfusão pode ser usada como indicação específica no tratamento da anemia falciforme. Quanto ao número de transfusões usadas, porém, isso deve ser o mínimo necessário. Estudiosos alertam para as complicações de transfusão; dentre outras, a sobrecarga de ferro²⁰.

Além de ser utilizada em casos de anemia intensa a transfusão sanguínea, também é indicada nas seguintes situações: Crises aplásicas, quando a taxa de hemoglobina cai rapidamente; Crise de dor grave persistente; Medida pré-operatória para diluir a quantidade de células falciformes; Na última metade da gestação, como tentativa de prevenir crises²¹.

4. CONCLUSÃO

A Anemia Falciforme é uma doença genética de grande importância para a saúde pública, é originada pela troca do aminoácido ácido glutâmico por uma valina o que ocasiona uma modificação na conformação da estrutura quaternária da hemoglobina. Essa modificação leva a uma desestruturação do eritrócito, perdendo a sua biconcavidade e ganhando uma forma de foice.

Com relação às características da doença, os portadores apresentam uma variada sintomatologia, e o diagnóstico clínico e laboratorial é de extrema importância. É válido ressaltar que o teste do pezinho realizado na triagem neonatal é utilizado como o principal meio de diagnóstico. O tratamento dos pacientes na maioria das vezes é paliativo visto que a anemia falciforme a-inda não tem cura.

Há inúmeros indivíduos que apenas apresentam o traço falciforme não sendo acometidos pela doença. O aconselhamento genético é utilizado como grande aliado, principalmente para casais heterozigotos ou onde um dos indivíduos é portador da síndrome, evitando assim uma futura gestação de uma criança doente.

Com os estudos realizados, foi possível entender a origem genética da Anemia falciforme, bem como a evolução no diagnóstico clínico e laboratorial. Percebeu-se que o tratamento, ainda que escasso e em fase de descoberta, já auxilia bastante na melhora e sobrevida dos pacientes.

Espera-se que futuras pesquisas encontrem novas formas de tratamento, melhorando assim a qualidadede vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1]. Kimura EM, *et al.* Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30(4).
 - Disponível em:
 - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=\$1516-84842008000400016. Acesso em: 02 set de 2015.
- [2]. Mousinho-Ribeiro RC, et al. Importância da avaliação

- da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30(2):136-41. Disponível em:
- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000200012. Acesso em: 01 out de 2015.
- [3]. Martins PRJ, Souza HM, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(5):378-83. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692015 000100067&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 05 set de 2015.
- [4]. França JJL, Vasconcellos AC de. Manual para normalização de publicações técnico-científicas. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG. 2004.
- [5]. Moraes KCM, Galioti JB. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(4):286-90. Disponível em:
 - http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n4/aop84010.pdf. Acesso em: 09 set de 2015.
- [6]. Minha Vida, Anemia Falciforme. Disponível em:

33/295>. Acesso em: 25 set de 2015.

- [7]. http://www.minhavida.com.br/saude/temas/anemia-falci-forme>. Acesso em: 02 out de 2015.
- [8]. Bandeira MG. Triagem familiar para o gene Hbb *se detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. Rev Saúde Pública, 2008; 42(2):234-41. Disponível em: http://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/viewFile/4
- [9]. Yanaguizawa M, et al. Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. Rev Bras Reumatol. São Paulo. 48(2). 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n2/07.pdf>. Acesso em: 10 set de 2015.
- [10]. Siqueira BR, et al. Incidência de Anemia Falciforme, Tranço falcêmico e Perfil Hemoglobinico dos casos diagnosticado na triagem neonatal no estado de Rondônia no ano de 2003. Saber Científico. Porto Velho. 2009; 2(1):43-53. Disponível em:
 - http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v51n4/1676-2444-jbpml-51-04-0212.pdf>. Acesso em: 30 ago de 2015.
- [11]. Ramalho AS, Giraldi T, Magna LA. Estudo genético-epidemiológico da hemoglobina S em uma população do Sudeste do Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30(2):89-94. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000076&pid=S1516-8484201100010001000004&lng=pt. Acesso em: 28 ago de 2015.
- [12]. Ministério da Saúde. Doença Falciforme. Brasília, Distrito federal, p.9, 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf>. Acesso em: 06 out de 2015
- [13]. Silva LB, Gonçalves RP. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da S-globina em Fortaleza, Ceará. Rev Bras Hematol Hemoter.Fortaleza. 2009.Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid =S1516-84842009000600003>. Acesso em: 20 ago de

- 2015.
- [14]. Souza PH G, *et al.* Alterações esqueléticas craniofaciais em portadores de anemia falciformena cidade de Juiz de Fora. HU Revista, Juiz deFora. 2008; 3(2):85-91. Disponível em: http://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article

/viewFile/36/108>. Acesso em: 17 set de 2015.

- [15]. Guimarães CTL, Coelho GO. A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. Ciência & Saúde Coletiva. 2010; 15(1):1733-40. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700085. Acesso em: 05 ago de 2015.
- [16]. Rapaport SL. Introdução a hematologia. 2. ed. São Paulo: Roca.1990.
- [17]. Nogeira KDA, et al. Diagnóstico Laboratorial da Anemia falciforme. Revista Cientifica do ITPAC. 2013; 6(4).Disponível em: http://www.itpac.br/arquivos/Revista/64/2.p Acesso em: 10 out de 2015.
- [18]. Zanatta T, Manfredini V. Comparação entre métodos laboratoriais de diagnóstico de Doenças Falciformes. 94. ed. Newslab. Rio Grande do Sul. 2009. http://faculdadepadrao.com.br/portal/index.php/ler-revis-
 - ta-ciencia-e-cultura/doc_download/59-aplicacoes-da-bio logia-molecular-no-diagnostico-da-anemia-falciforme>. Acesso em: 13 out de 2015.
- [19]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. 1. ed. Brasília. 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diag nostico.pdf>. Acesso em: 09 out de 2015.
- [20]. Ministério da Saúde. Hidroxiureia: Uso e Acesso. Brasília, Distrito Federal. 2014; 16-15 Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia. saude.pe.gov.br/files/componente_especializado _da_assistencia_farmaceutica.pdf>. Acesso em: 12 out de 2015.
- [21]. Ivo ML, Carvalho EC. Assistência de enfermagem a portadores de anemia Falciforme, à luz do referencial de roy. Revista Latino- Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, SP. 2003; 11(2):8-192. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid =S0034-71672007000300015>. Acesso em: 03 set de 2015.
- [22]. Reed W, Walker P, Haddix T, Perkins HA. Acute anemic events in sickle cell disease. Transfusion. 2000; 40:267-73. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842002000400007%script=sci_arttext. Acesso em: 14 out de 2015.

IMUNOLOGIA DO SOFRIMENTO: O ESTUDO DA DEPRESSÃO COMO UM FENÔMENO NEUROIMUNOLÓGICO E O USO DE BIOMARCADORES PERIFÉRICOS ASSOCIADOS COM PREDISPOSIÇÃO, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA DEPRESSÃO

IMMUNOLOGY OF SUFFERING: THE DEPRESSION STUDY AS A NEUROIMMUNE PHENOMENON AND THE USE OF PERIPHERAL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF DEPRESSION

ARILTON JANUÁRIO **BACELAR JÚNIOR**¹, LETÍCIA FRANÇA FIUZA **BACELAR**², FERNANDO FERREIRA **RIBEIRO**³, NATÁLIA ALVES SOUZA **ALMEIDA**³, SAMARA LUÍZA **SILVA**³

1. Professor do curso de Biomedicina e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professora do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Acadêmicos do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga.

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 17/11/2015

RESUMO

Ao longo dos anos pesquisas realizadas indicam que neurotransmissores monoaminérgicos tenham grande relação com o transtorno de humor. Outras mais recentes já argumentam que o sistema neural e neuroendócrino tenha extensa conexão com o sistema imunológico por meio de regulação e sinalização nas vias neurais e hormonais podendo levar a um processo inflamatório. No que se diz ao tratamento, boa parte dos pacientes que tratam a depressão com o uso de antidepressivos não tem resposta satisfatória, possivelmente, a causa seja o próprio sistema imunológico. Daí a importância de se verificar o envolvimento do sistema imune na fisiopatologia da doença, a fim de que a futura utilização de biomarcadores imunológicos possa predizer a eficácia do uso de certos antidepressivos em alguns pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão, transtorno depressivo, sistema imunológico, inflamação, citocinas, biomarcadores.

ABSTRACT

Over the years research conducted indicate that monoamine neurotransmitters have strong relation with mood disorder. Other more recent argue that since the neural and neuroendocrine system has extensive connection to the immune system by means of regulation and signaling in neural and hormonal pathways may lead to an inflammatory process. As said treatment, many patients who treat depression with antidepressants has no satisfactory answer possibly be the cause of the immune system itself. Hence the importance of verifying the involve-

ment of the immune system in the pathophysiology of the disease in order that the future use of immunological biomarkers to predict the efficacy of certain antidepressants in some patients.

KEYWORDS: Depression, depressive disorder, immune, inflammation, cytokines biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Considerada como um problema de saúde pública, devido a impactos psicossociais e socioeconômicos, a depressão tem sido associada com significante morbidade e mortalidade. Caracterizado por perda de interesse por qualquer tipo de atividade e humor desfalecido. A depressão maior, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a mais frequente, constituindo 5% do total da população mundial¹.

A depressão é uma alteração psiquiátrica que segundo a OMS é considerada um grande problema de saúde pública estimando que cerca de 154 milhões de pessoas no mundo ainda sejam afetadas por ela². Há estudos indicando a relação do sistema monoaminérgico com o surgimento da depressão. No entanto, outros mais recentes, já evidenciam a estrita ligação do sistema imunológico com surgimento dessa síndrome psiquiátrica. Porém, alguns pacientes que fazem o uso de antidepressivos não tem uma resposta adequada ao tratamento, podendo ser causado pelo próprio sistema imune. Por isso fica importante a análise do sistema imune a fim de se utilizar

BJSCR (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at http://www.mastereditora.com.br/bjscr

^{*} Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

biomarcadores imunológicos na eficiência dos antidepressivos. Com base a este exposto justifica-se que estudo da depressão envolvendo o sistema neuroendócrino e imunológico se apresenta importante uma vez que afeta grande parte da população mundial.

O sistema neuroendócrino está envolvido na fisiopatologia da depressão devido atuação dos neurotransmissores monaminérgicos. De acordo coma hipótese monoaminérgica, drogas que diminuíam o número de neurotransmissores causariam a depressão, e as drogam que elevavam o nível de neurotransmissores tinham um efeito contrário, tendo uma ação antidepressiva³.

Atualmente biomarcadores têm sido empregados na pesquisa clínica. Um biomarcador deve ser um indicador de doença, que seja facilmente medido, e de preferência através de técnicas não invasivas. Um biomarcador é um indicador de um processo biológico normal, processo patológico ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica^{4,5,6}. Em diferentes áreas da medicina, os biomarcadores têm exercido uma função importante que vai desde o diagnóstico, monitoramento de doença, prognóstico, até o tratamento^{7,8}.

Estudos atuais apontam evidencias de que o sistema imunológico desempenha um papel importante no desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos. Grande parte da literatura tem evoluído ao relatar as interações cérebro-imunidade, e em especial as citocinas e suas redes de comunicação intercelular. Em múltiplos estudos, pacientes com depressão demonstram todas as características de ativação inata da resposta imune e também elevação das citocinas pró- inflamatórias^{6,9}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura em que a depressão é explorada sob a perspectiva da imunologia. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados MedLine e SciELO, como também outros sites gratuitos com acesso a arquivos de produção científica, como teses, dissertações, artigos, periódicos. A pesquisa foi realizada entre março e outubro de 2015. As palavras-chave utilizadas na busca foram depressão, inflamação, citocinas, estresse, transtorno depressivo, sistema imunológico no transtorno depressivo, processo inflamatório e depressão, sistema monoaminérgico, os mesmos termos também serão pesquisados na língua inglesa. Foi adotado como critério de escolhas as publicações mais relevantes sobre o tema publicadas no período de 2010 a 2014.

3. DESENVOLVIMENTO

Sistema monoaminérgico na fisiopatologia da depressão

Após um período de mais de trinta anos, a depressão tem sido associada a hipótese monoaminérgica, devido a

diminuição da concentração de aminas biogênicas cerebrais como, serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Os mecanismos de ação dos antidepressivos estão todos baseados nessa hipótese monoamianérgica (ALMADA, 2014).

Com a formulação da hipótese monoaminérgica da Depressão, aliada ao bom desempenho dos primeiros antidepressivos, permitiu a descoberta de que a elevação do humor, possivelmente estaria associada ao aumento do nível de monoamina na fenda sináptica. Essa hipótese é de alta complexidade, em virtude de que sua origem pode não estar diretamente ligada a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica, mas com o número de receptores e seu próprio potencial de ação¹⁰.

Os antidepressivos possuem três mecanismos de ação: bloqueio de proteínas pré-sinápticas transportadoras de monoaminas, inibição da enzima MAO (monoamina oxidase), que catalisa as monoaminas neutrotransmissoras, e também agem interagindo com receptores pré ou pós-sinápticas que regulam a liberação das monoaminas¹¹.

Com a introdução do fármaco reserpina nos anos 50, notou-se que ele induzia sintomas depressivos em pessoas que tratavam de hipertensão e esquizofrenia. Estudos comprovaram posteriormente, que a reserpina inibia o armazenamento dos neurotransmissores aminérgicos, induzindo a depressão. Esse fato serviu de base para sustentar a hipótese monoaminérgica da depressão¹².

Os inibidores da MAO atuam diminuindo a recaptação da enzima monoamina oxidase, que tem papel importante no metabolismo das chamadas aminas biogênicas¹³. Segundo Canto (2014), a MAO é uma enzima que catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas endógenas (adrenalina noradrenalina, dopamina e serotonina) e monoaminas exógenas como a (tiramina).

Sistema imunológico na fisiopatologia da depressão

As citocinas são moléculas polipeptídicas secretadas por células especificas, do sistema imunológico, em decorrer de algum estímulo. Agem de modo autócrino, parácrino ou endócrino, ou seja, a primeira atua em suas próprias células, a segunda em células próximas e a última em células mais distantes. As citocinas induzem ações variadas sobre diversos tipos celulares, chamado de efeito pleiotrópico. Elas são redundantes em suas funções uma vez que, diferentes citocinas têm ações semelhantes. Possuem também atividades antagônica e sinérgica. Elas atuam por meio de envio de sinalizações entre células para indução de diferenciação, reparação e modulação de respostas imunológicas, fazendo com que haja uma resposta pró-inflamatória ou anti-inflamatória. As citocinas são indispensáveis para direcionar uma resposta inflamatória no local da infecção ou lesão. Estas são divididas em inteleucinas (IL), fatores de necrose

tumoral (TNF), quimiocinas, interferons (IFN) e fatores de crescimento mesenquimal¹⁴.

De maneira geral, em condições fisiológicas, citocinas são benéficas. Contudo, essas substâncias podem acarretar várias anormalidades, caso sua liberação se dá em condições de ativação excessiva e/ou prolongada. Estas ditas anormalidades, podem estar ligadas a fisiopatologia dos transtornos mentais^{8,15}.

Os sinais de citocinas ao atingirem o cérebro, eles têm a capacidade de influenciar a síntese, liberação e recaptação de neurotransmissores relevantes para o comportamento, incluindo as monoaminas. Há literatura demonstrando que a administração de citocinas ou indutores de citocinas podem afetar profundamente o metabolismo da serotonina, noradrenalina e dopamina 16,17.

Tem-se verificado um crescente reconhecimento de que a ativação do sistema imune inflamatório, em especial a liberação de citocinas, poderiam influenciar muitas das alterações neuroquímicas provocadas pelo estresse, dessa forma contribuindo para a fisiopatologia da depressão. As moléculas de sinalização, citocinas, podem interagir com o sistema neuroendócrino e em vias específicas envolvendo o humor. Estudos têm demonstrado uma clara relação entre a inflamação e o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, como a depressão 16,18,19,20,21.

As citocinas têm importante ligação com as monoaminas entre seus níveis. Isso se dá pelo fato de que citocinas pró-inflamatórias impulsionam modificações na via metabólica do triptofano, reduzindo os níveis, conseguinte a distribuição de serotonina^{22,23}. Sabe-se que a o triptofano possui duas vias, a via das quinureninas e a via sorotonérgica. A última via ocorre através de várias reações no triptofano até a produção de serotonina²⁴.

Citocinas envolvidas na neuroinflamação

As citocinas caracterizadas como pró-inflamatórias são, entre as principais, IL-1α; IL-1β; IL-2; TNF-α; IL-6. Entre as citocinas anti-inflamatórias se destacam as IL-4; IL-10; IL-13. De acordo com o autor, a IL-6 e IL-8 exercem atividades imprescindíveis para resposta inflamatória, de maneira que, a primeira relaciona-se com uma hipersensibilidade a dor e a última proporciona uma dor enviada pelo sistema nervoso simpático. Algumas citocinas, como IL-1β e TNF-α, se destacam por ocasionar sintomas como stress, fadiga, depressão, enquanto outras têm capacidade de bloqueio de dor como a IL-10²⁵.

De acordo com Oliveira *et al.* (2011)¹⁴, em estudo sobre as citocinas da fase pró-inflamatórias, a IL-1α tem extensa ligação com a membrana das células e ação através de conexão celular. Já a IL-1β é uma proteína precursora que realiza uma inflamação sistêmica uma

vez que ocorre uma aceleração da enzima ciclooxigenase-2 conseguinte produção de prostaglandina E2 (PGE2) no hipotálamo anterior ocasionando febre, forma também a substância-P (SP), óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial. A IL-2 tem a capacidade de induzir o desenvolvimento e propagação de linfócitos T e células B, estimula a produção de algumas citocinas, tais como, INF-γ e TNF-β conseguinte estimulação de monócitos, neutrófilos e células natural killer (NK).

As citocinas IL-6, IL-8 e TNF-α possui um papel fundamental no SNC. Elas atuam em situações funcionais complexas sendo consideráveis fatores tróficos, ou seja, atuam favorecendo o reparo de tecidos e recuperação funcional promovendo a formação de novos neurônios. Relacionam-se também com o desenvolvimento cognitivo normal e a estabilização da memória. A TNF-α têm sido foco de pesquisas pois age nos neurônios e micróglia possuindo capacidade de levar a apoptose pela ligação com receptor TNF-R1. A morte celular ocorre quando a sequência do receptor contida no citoplasma, denominada death domain, se interliga as proteínas TNF receptor associated death domain (TRADD) e Fas-associated death domain (FADD), estimulando a cascata de caspase que induz a condensação e fragmentação nuclear e consequente apoptose¹⁷.

A TNF- α pode ser induzida por algumas citocinas pró e anti-inflamatórias que conduzem diversas reações chegando a um estado agudo de inflamação. A IL-1 β se caracteriza como mediador inflamatório primário uma vez que estimulando o fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB), que atua na resposta imunológica, provoca a formação de IL-6, IL-8, INF- γ . Estudos indicam que encontram-se expressamente elevados os níveis de IL-6 e TNF- α em pacientes depressivos e com mania em comparação aos pacientes eutímicos²⁶.

Couto (2014)²⁷, em estudo com pacientes cancerosos submetidos ao tratamento com INF-α, presume que a principal causa dos pacientes ter um distúrbio de serotonina, causando um transtorno psiquiátrico, seja o uso de INF-α. Já Dowlati (2010)²⁸, em estudo com diversos artigos relacionados as citocinas pró-inflamátorias em pacientes com depressão maior, destaca maior significância em TNF-α e IL-6 comparada a outras citocinas.

Há teoria de que a inflamação esteja relacionada no processo fisiopatológico da depressão na doença parkinsoniana. Estes pacientes apresentam altos índices de IL-1 β , IL-6, TNF- α e cortisol²⁹.

Biomarcadores na depressão maior

A forma atual de diagnóstico de depressão maior dá-se através de uma combinação de procedimentos tais como uma entrevista com o paciente, listas de verificação e questionários de auto-relato. O diagnóstico é realizado também a partir de uma lista de sintomas derivada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos

Mentais (DSM), alguns profissionais da área de psiquiatria debatem sobre o valor e objetividade deste processo de avaliação baseado nos sintomas, particularmente em torno das limitações associadas com o desenvolvimento de planos de tratamento personalizado^{30,31}.

A implementação do uso de biomarcadores na psiquiatria tem potencial para ultrapassar alguns dos problemas associados com a avaliação baseada em sintomas. Na prática médica, os biomarcadores são regularmente usados para supor a presença ou ausência de doenças específicas (biomarcadores de diagnóstico), preverem opções de tratamento ideal (biomarcadores de tratamento), medir o progresso do tratamento (biomarcadores de resposta), e prever o aparecimento da doença no futuro (biomarcadores preditivos). Entretanto, o progresso na pesquisa de biomarcadores sobre a depressão é dificultada pela heterogeneidade associada com esta doenca^{32,33,34}.

Identificação e utilização de potenciais biomarcadores na depressão

A identificação adequada de biomarcadores em doentes humanos com depressão é necessária para auxiliar no diagnóstico, para orientação de opções terapêuticas, e para apoiar a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos. O uso de biomarcadores clínicos poderia funcionar para o médico psiquiatra como uma ferramenta de diagnóstico objetivo, em comparação com a prática atual disponível, em que o diagnóstico e tratamento dependem de entrevistas subjetivas³⁵.

A utilização de biomarcadores também pode ser aplicada na área de descoberta de novas drogas. A necessidade de novos medicamentos para o tratamento da depressão ainda é substancial. As terapias atuais muitas vezes chegaram a seus resultados depois de várias semanas. A descoberta de biomarcadores com confiabilidade que indicam a probabilidade de resposta à terapia poderia facilitar a descoberta de potenciais novos tratamentos. O tratamento para a depressão a partir dos fármacos disponíveis demonstra melhor eficácia do que qualquer outra forma de intervenção da doença, especialmente no caso de depressão grave. No entanto, um número relativamente grande de pacientes não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis. Além disso, alguns sintomas não podem ser adequadamente resolvidos mesmo em pacientes que experimentam uma boa resposta terapêutica global. Vale destacar ainda que, embora o perfil de segurança dos fármacos recentes seja bastante superior, em comparação aos medicamentos mais antigos, a incidência de efeitos colaterais, tais como disfunções sexuais, pode causar a desistência ao tratamento, especialmente em pacientes mais jovens. Portanto, esforços consideráveis precisam ser dedicados à pesquisa de novos agentes terapêuticos abordando diferentes alvos neurobiológicos, com a esperança de superação

dos problemas acima citados^{36,37,38}.

Investigações de novos biomarcadores clínicos para depressão são baseadas principalmente em técnicas de neuroimagem; na análise do padrão de sono; na avaliação dos níveis periféricos de mRNA, e na avaliação de proteínas ou analitos de pequeno peso molecular³⁵.

Os biomarcadores podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico clínico. O seu valor diagnóstico dependente da sua capacidade para identificar a presença (sensibilidade) ou ausência (especificidade) da doença. Em alguns estudos, os biomarcadores são revistos individualmente, mas é provável que uma combinação de biomarcadores seja mais aceita, pois aumenta as taxas de sensibilidade e especificidade para os níveis necessários para fins de diagnóstico³⁴.

Inflamação e biomarcadores de resposta imune

Resultados de meta-análises têm confirmado que a depressão maior é associada com níveis elevados de proteína C-reativa (PCR). Em estudo realizado por Valkanova *et al.* (2013)³⁹ foi estabelecido que levados níveis de PCR estavam associados com um aumento do risco de depressão subsequente.

Perfis de citocinas perturbadas foram confirmados em pacientes com depressão maior. Significativamente, foram identificadas as concentrações mais elevadas de fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1) revelando associação positiva com depressão⁴⁰.

Níveis de neopterina sérica estão aumentadas em pacientes deprimidos^{41,42,43,44} e, particularmente, em pacientes que sofrem de sintomas melancólicas⁴³. Maiores concentrações de neopterina foram também relatados em pacientes que sofrem de dois ou mais episódios de depressão em comparação com as populações que já sofreram apenas um episódio⁴¹.

A elevação davelocidade de hemossedimentação (VHS) foi identificada em pacientes deprimidos em comparação com voluntários saudáveis. VHS também foi elevado em pacientes que tem artrite reumatóide (AR) e que também sofrem de depressão, em comparação aos que sofrem de AR não deprimidos⁴⁵.

Estresse oxidativo e biomarcadores de defesa antioxidante

Concentrações do malondialdeído (MDA) em pacientes deprimidos são aumentadas em comparação com grupos controle saudáveis⁴⁶. Os níveis elevados de MDA também têm sido identificado em pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo recorrente⁴⁴, e as concentrações são ainda maiores em pacientes deprimidos com histórico de episódios recorrentes de depressão, em comparação com os doentes que sofrem de seu primeiro episódio⁴⁷.

Uma associação entre a depressão e os níveis de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) tem sido confirmado em alguns estudos transversais. Em comparação a um grupo controle saudável, níveis urinários e séricos de 8-OHdG foram maiores em pessoas que sofrem de depressão maior. Os níveis de 8-OHdG também correlaciona positivamente com a gravidade da depressão. Verificou-se também que os participantes com episódios recorrentes de depressão tinham níveis mais elevados do que aqueles com episódios individuais⁴⁸.

Vale ressaltar que nenhum destes biomarcadores podem ser taxados com suficiente sensibilidade e especificidade para ser utilizado isoladamente. Isso significa que mais pesquisas são necessárias para identificar alternativas, biomarcadores individuais ou coletivos mais adequados⁴⁵.

O potencial de biomarcadores para melhorar a resposta ao tratamento

A avaliação de biomarcadores pré-tratamento tem o potencial para melhorar a tomada de decisão clínica, permitindo que o psiquiatra escolha o tratamento mais adequado para um indivíduo ou grupo de indivíduos específicos. O acompanhamento da evolução dos biomarcadores após o tratamento também pode fornecer uma indicação da probabilidade de sucesso do tratamento⁴⁵.

O potencial de biomarcadores para prever o aparecimento da depressão

Avaliação dos níveis de biomarcadores apresenta uma opção adicional para a identificação de fatores de risco para a depressão, facilitando ainda mais a tomada de decisões em torno de identificação precoce, tratamento e prevenção de recaída. A investigação sobre o potencial preditivo de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo está ainda em estágios iniciais. No entanto, numa análise em perspectiva, elevados níveis de PCR foram associados com aumento do risco de hospitalização por depressão⁴⁹.

A hipótese neurotrófica é uma das hipóteses formuladas para explicar a depressão. Estudos já realizados revelam que o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) se encontrava em concentrações reduzidas no hipocampo de animais submetidos a estresse. O BDNF é uma neurotrofina responsável pela estimulação do processo de regeneração neural em diversas áreas cerebrais. A neurotrofina age como mediador da eficácia sináptica, aumentado a conectividade entre os neurônios e favorecendo, dessa forma, a neuroplasticidade⁵⁰.

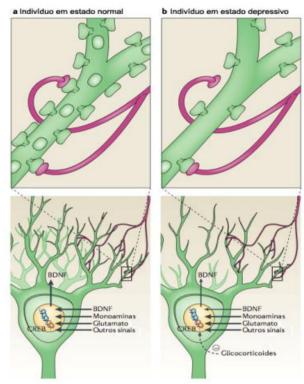


Figura 1. Mecanismos neurotróficos na depressão. **a.** Demonstra um neurônio do hipocampo em um estado normal, sadio. **b.** Em estado depressivo, há diminuição na "arborização" dentrítica e na expressão de BDNF. Fonte: SIGWALT, 2011⁵⁰.

Blugeot *et al.* (2011)⁵¹ a partir de modelos animais demonstraram que a associação de baixo BDNF com as concentrações séricas de corticosterona normais foi indicada como um biomarcador preditivo de vulnerabilidade à depressão. Sobre a expressão de BDNF, a Figura 1 demonstra a diferença entre um neurônio do hipocampo em estado sadio e um neurônio do hipocampo em estado depressivo.

A correlação entre os distúrbios metabólicos e depressão maior foi exaustivamente investigados em modelos crônicos de stress, onde foram avaliados os níveis periféricos da leptina. Foi demonstrado que a produção de leptina é prejudicada em fenótipos de depressão, como é induzida pelo estresse crônico. Dessa forma é sugestiva a atividade antidepressiva da leptina. Achados posteriores indicaram que diminuições de leptina e sinalização de melanocortina podem representar respostas compensatórias para gerenciar o estresse crônico à custa de distúrbios metabólicos³⁵.

Em sua revisão Krishnadas & Cavanagh (2012)⁵² analisaram a ligação entre inflamação e depressão, e explicou que um número significativo das descobertas apresentadas com relação a estes é razoavelmente estabelecido como "fatos", no entanto, nenhuma destas generalizações aplica-se a todos os indivíduos que sofrem de transtorno depressivo maior e, portanto, a relação inflamação e depressão não pode ser tomada universalmente a todos os indivíduos que têm depressão. Lembrando que a depressão possui etiologia complexa. A inflamação parece estar associada com transtorno depressivo e pode de fato, desempenhar um papel na etiologia da doença, pelo menos, em um "grupo" de indivíduos vulneráveis. O processo inflamatório pode não apenas agir como um fator precipitante que empurra uma pessoa para a depressão, mas também como um fator de perpetuação que pode representar um obstáculo à recuperação (Figura 2). E nesse ponto, os marcadores inflamatórios podem ser potenciais biomarcadores, auxiliando o diagnóstico ou até mesmo ajudando a prever prognóstico⁵².

4. CONCLUSÃO

A depressão é uma doença de grande impacto na população mundial, sendo ainda associado com significante morbidade e mortalidade. Apresenta etiologia complexa e ainda incerta. Há evidencias que citocinas pró-inflamátorias tenham intrínseca relação com o surgimento da depressão. O estudo da depressão como um distúrbio inflamatório abre caminhos para a utilização de citocinas como biomarcadores que poderão ser associados com a predisposição, diagnóstico e prognóstico da depressão. Sugere-se novos estudos sobre o tema, de forma que seja melhor esclarecida a interação do sistema de citocinas e do eixo HPA em pacientes deprimidos. Seria interessante medir simultaneamente, os níveis de cortisol e interleucinas, com o objetivo de estabelecer um padrão de correlação.

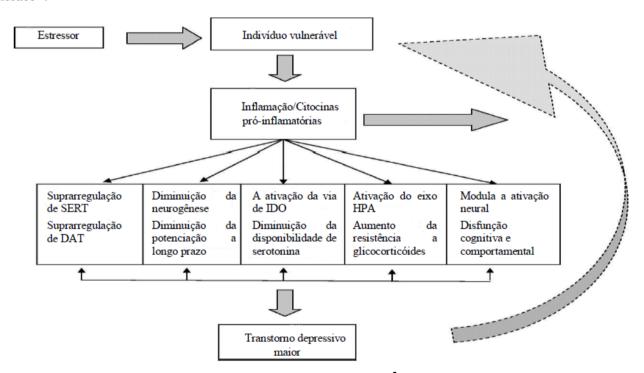


Figura 2. Possíveis caminhos através dos quais a inflamação pode desempenhar um papel na patogênese da depressão maior. A inflamação é ativada em resposta a um estressor endógeno (doença médica) ou exógeno (psicológico/medicação). Isto age como um fator precipitante naqueles que são vulneráveis (predisposição). Isto não só precipita, mas também perpetua e mantém o fenótipo depressivo, impedindo a recuperação. DAT - Transportador de Dopamina; HPA - Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; IDO - Indoelamina dioxigenase; SERT - Transportador de Serotonina. Fonte: KRISHNADAS & CAVANAGH, 2012⁵².

REFERÊNCIAS

- [1]. Tagliari B. Investigações bioquímicas e comportamentais em ratos submetidos ao estresse crônico variado: papel protetor das vitaminas E e C. [Tese] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012. Disponível em: <a href="http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/49754?locale="http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/49754?locale="http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/49754?locale="http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/49754?locale="https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183
- [2]. Silva ER, Sousa ARP, Ferreira LB, Peixoto HM. Prevalência e fatores associados à depressão entre idosos institucionalizados: subsídio ao cuidado de enferma-

- gem. Rev. esc. enferm. USP. 2012; 46(6):1387-93. Disponível em:
- http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000600015. Acesso em: 19 jul. 2015.
- [3]. Aguiar BW. Avaliação de parâmetros bioquímicos em pacientes com depressão unipolar e depressão bipolar. [Dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grade do Sul. 2012. Disponível em:
 - http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/37459?locale= pt_BR>. Acesso em: 25 mar. 2015.
- [4]. Paulsen JS. Biomarkers to predict and track diseases. Lancet Neurol, 2009; 8(9):776-7.
- [5]. Singh, I; Rose, N. Biomarkers in psychiatry. Nature. 2009; 460(7252):202-7.
- [6]. Kunz M. Citocinas inflamatórias como biomarcadores no transtorno bipolar. [Tese Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010. Disponível em:
 - http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/27816/000765682.pdf?sequence=1>Acesso em: 7 set. 2015.
- [7]. Goldstein B, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers and endothelial function. Curr Psychiatry Rep. 2013; 15(12):425.
- [8]. Motta GL. Marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro em crianças e adolescentes com transtorno de humor bipolar. [Dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014. Disponível em:
 - http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/98469>. Acesso em 25 mar. 2015.
- [9]. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol. 2006; 27(1):24-31.
- [10]. Almada LF, Borges MF, Machado SEC. Considerações Neurobiológicas sobre a Depressão Maior. Encontro: Revista de Psicologia. 2014; 17(26):111-24. Disponível em:
 - http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/renc/article/view/2420>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [11]. Souza LC. Participação do sistema catecolaminérgico sobre as respostas do tipo antidepressiva do BAN ORL 24, um antagonista de receptores NOP. [Monografia] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2013. Disponível em:
- [13]. Borges SR. A Farmacogenômica no tratamento da Depressão Maior com inibidores seletivos da recaptação da 5-Hidroxitriptamina. [Dissertação] Portugal: Universidade do Algarve. 2011. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/2704/1/Tese%20MICF%20Salom%C3%A9%20Borges.pdf>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [14]. Bittencourt SC, Caponi S, Maluf S. Medicamentos antidepressivos: Inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. Mana, 19(2). ISSN 0104-9313. 2013. Disponível em: <</p>

- http://www.scielo.br/pdf/mana/v19n2/a01v19n2.pdf>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [15]. Oliveira CMB, et al. Citocinas e Dor. Rev. Bras. Anestesiol. 2011; 61(2):260-265. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-70942011000200014. Acesso em: 14 jul. 2015.
- [16]. Brietzke E, et al. Cytokines in bipolar disorder: recente findings, deleterious effects butpromise for future therapeutics. CNS Spectr. 2011; 16(7):157-68. Disponível em: .Acesso em: 26 mar. 2015.
- [17]. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. Biological Psychiatry. 2009; (9):732–741. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC268042 4/>. Acesso em: 26 mar. 2015.
- [18]. Brietzke E. Mediadores inflamatórios no transtorno bipolar. [Tese]Rio Grade do Sul: Faculdade de Medicina,Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24601/000747552.pdf?...0. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [19]. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. Brain Behav Immun. 2007; 21(4):374-83.
- [20]. Aggarwal BB, *et al*. Inflammationand câncer: how hot isthe link? Biochem Pharmacol. 2006; 30(1):1605-21.
- [21]. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. Nutr Rev. 2007; 65(12 Pt 2):S253-9.
- [22]. Aguiar CC, et al. Drogas antidepressivas. Acta Med Port. 2011; 24(1):91-98. Disponível em: http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/339/109. Acesso em: 29 mar. 2015.
- [23]. Müller N, *et al*. The impacte of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders relation to drug treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2009; 11:319-32.
- [24]. Santiago RM. Participação do sistema serotonérgico na depressão associada ao modelo animal 6-OHDA: efeito dos antidepressivos e anti-inflamatórios não esterodais. [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2014. Disponível em: . Acesso: 20 ago. 2015.
- [25]. Clara RO. Metabolismo do triptofano em melanomas: o que dizem as células do microambiente? [Tese] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 2015. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-29 042015-101458/pt-br.php>. Acesso em: 20 ago. 2015.
- [26]. Fernandes IS. Perfil de Citocinas na fibromialgia. Rev. Universidade Atlântica de Barcarena 2012. Disponível em:
 - http://repositorio-cientifico.uatlantica.pt/jspui/bitstream/

- 10884/811/1/Perfil%20de%20citocinas%20na%20Fibro mialgia.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2015.
- [27]. Magalhães PVS, et al. Marcadores Periféricos e a Fisio-patologia do Transtorno Bipolar. Rev Psiquiatr Clín. 2012; 39(2):60-7. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rpc/v39n2/04.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2015.
- [28]. Couto AML. Sintomas psiquiátricos em pacientes emu so de antitumorais. [Monografia] Salvador: Universidade Federal da Bahia. 2014. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/17665/1/Arthur%20Melo%20Lemos%20Couto%20Copy.pdf. Acesso em: 22 ago. 2015.
- [29]. Dowlati Y, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol. Psychiatry. 2010; 67:446-57. Disponível em: http://www.smhc.org.cn/uploadfiles/2014/09/20140929 090442442.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2015.
- [30]. Collins LM, et al. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. Neuropharmacol. 2012; 62(7):2154-68. Disponível em: .Aces so em: 30 ago. 2015.
- [31]. Phillips J, et al. The six most essential questions in psychiatric diagnosis: a pluralogue part 1: conceptual and definitional issues in psychiatric diagnosis. Philos Ethics Humanit Med. 2012; 7(3):1-29. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/222439 94/>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [32]. Stein DJ, et al. What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V. Psychol Med. 2010; 40(11):1759-65. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101504/. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [33]. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. J Psychiatry Neurosci. 2013; 38(2):75-7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358159 4/>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [34]. Kluge W, et al. Translating potential biomarker candidates for schizophrenia and depression to animal models of psychiatric disorders. Expert Rev Mol Diagn. 2011; 11(7):721-33. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902534. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [35]. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(12):2375-2394. Disponível em: http://www.nature.com/npp/journal/v36/n12/full/npp2011151a.html>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [36]. Carboni L. Peripheral Biomarkers in Animal Models of Major Depressive Disorder. Disease markers. 2013; 35(1):33-41. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC377495 8/>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [37]. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel

- mechanisms for rapid-acting agents. Trends in Neurosciences. 2012; 35(1):47–56. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22217452. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [38]. Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level metaanalysis. The Journal of the American Medical Association. 2010; 303(1):47–53. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051569>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [39]. Griebel G, Holsboer F. Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning? NatureReviews Drug Discovery. 2012; 11(6):462–78. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596253. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [40]. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Affect Disord. 2013; 150(3):736-44. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870425>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [41]. Hannestad J, *et al.* The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. Journal of Neuropsychopharmacology. 2011; 36(12):2452-9. Disponível em: http://www.jneurosci.org/content/31/36/12889.full.pdf. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [42]. Celik C, et al. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34(2):372-5. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074610>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [43]. Maes M, Twisk FN, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. Psychother Psychosom. 2012; 81(5):286-95. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832503. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [44]. Maes M, et al. Activation of cell-mediated immunity in depression: Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012; 36(1):169-75. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945535>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [45]. Rybka J, *et al.* Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. Free Radic Biol Med. 2013; 63C:187-94. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707456. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [46]. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 3(48):102-11. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104186>. Acesso em: 05 ago. 2015.

- [47]. Kotan VO, *et al.* Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011; 35(5):1284-90. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515329>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [48]. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. J Affect Disord. 2012; 143(1-3):34-8. Disponível em: http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(12)003 24-2/abstract>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [49]. Jorgensen A, et al. Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. J Affect Disord. 2013; 149(1-3):355-62. Disponível em:
 - http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(13)00164-X/pdf. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [50]. Wium-Andersen MK, *et al.* Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. JAMA Psychiatry. 2013; 70(2):176-84. Disponível em:
 - http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1485898>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [51]. Sigwalt AR. Influência do exercício físico sobre parâmetros comportamentais, bioquímicos e histológicos em modelo de depressão em roedores. [Dissertação] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 2011. Disponível em:
 - https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/95184. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [52]. Blugeot A, et al. Vulnerability to depression: frombrain neuroplasticity to identification of biomarkers. Journal of Neuroscience. 2011; 31(36):12889–12899. Disponível em:
 - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC310150 4/>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [53]. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83(5):495-502. Disponível em:
 - http://jnnp.bmj.com/content/83/5/495.full.pdf+html. Acesso em: 02 set. 2015.